

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-505190
(P2003-505190A)

(43) 公表日 平成15年2月12日 (2003.2.12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 F 7/12		A 6 1 F 7/12	Z 4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/00		A 6 1 P 9/00	4 C 0 9 9
9/10		9/10	
// A 6 1 K 33/14		A 6 1 K 33/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁)

(21) 出願番号 特願2001-513331(P2001-513331)
(86) (22) 出願日 平成12年8月2日 (2000.8.2)
(85) 翻訳文提出日 平成14年2月1日 (2002.2.1)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 2 1 1 8 5
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 0 8 5 9 3
(87) 国際公開日 平成13年2月8日 (2001.2.8)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 4 6 , 7 5 3
(32) 優先日 平成11年8月2日 (1999.8.2)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ベッカー, ランス ビー,
アメリカ合衆国 イリノイ 60637, シ
カゴ, エス. ドーチェスター 5756
(71) 出願人 ヴァンデン ホーク, テリー
アメリカ合衆国 イリノイ 60640, シ
カゴ, エヌ. マグノリア 5353
(71) 出願人 カスザ, ケネス イー,
アメリカ合衆国 イリノイ 60464, パ
ロス パーク, ホルメス アベニュー
11723
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低体温状態を誘導するための方法

(57) 【要約】

装置を冷却する相転移粒子スラリーのためのシステムならびに外部冷却および内部冷却を介して患者の低体温状態を誘発するための方法が、提供される。皮下、脈管内、腹腔内、胃腸、および肺の冷却方法は、人の組織と適合性である、生理食塩水アイススラリーまたは他の相転移スラリーを使用して実施される。そして従来の外部冷却方法を、キャップおよびトルソーブラケットを冷却する際に相転移スラリー材料を利用することによって改良する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者を処置する方法であって、該方法は、
該患者に対して内部に相転移粒子性スラリーを投与する工程；および
低体温の状態が該患者において誘導されるまで、該スラリーを投与し続ける工程、
を包含する、方法。

【請求項2】 患者を処置する方法であって、該方法は、
該患者に対して内部に相転移粒子性アイススラリーを投与する工程；および
低体温の状態が該患者において誘導されるまで、該スラリーを投与し続ける工程、
を包含する、方法。

【請求項3】 前記相転移粒子性アイススラリーは、塩化ナトリウム溶液をさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記塩化ナトリウム溶液が、約0.5%～3.0%の間の濃度の塩化ナトリウムをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項5】 前記患者に対して皮下に前記相転移粒子性スラリーを投与する工程をさらに包含する、請求項2に記載の方法。

【請求項6】 前記相転移粒子性スラリーを、前記患者の頸部の軟部組織の頸動脈周辺領域に、を投与する工程をさらに包含する、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 前記患者に対して脈管内に前記相転移粒子性スラリーを投与する工程をさらに包含する、請求項2に記載の方法。

【請求項8】 前記相転移粒子性スラリーを、前記患者の大動脈に投与する工程をさらに包含する、請求項7に記載の方法。

【請求項9】 前記患者に対して腹腔内に前記相転移粒子性スラリーを投与する工程をさらに包含する、請求項2に記載の方法。

【請求項10】 前記患者の胃腸管に前記相転移粒子性スラリーを投与する工程をさらに包含する、請求項2に記載の方法。

【請求項11】 前記相転移粒子性スラリーは、ペルフルオロカーボン液体をさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項12】 前記フルオロカーボン相転移粒子性アイスラリーを前記患者の肺に投与する工程をさらに包含する、請求項11に記載の方法。

【請求項13】 患者の低体温状態を誘導するための相転移粒子性アイスラリーは、生理食塩水およびアイス粒子を含み、該生理食塩水の濃度が、約0.5%～3.0%の間の範囲である、相転移粒子性アイスラリー。

【請求項14】 前記生理食塩水が塩化ナトリウムである、請求項13に記載の相転移粒子性スラリー。

【請求項15】 前記スラリー中の前記アイス粒子のパーセンテージが、約5%と40%との間である、請求項14に記載の相転移粒子性スラリー。

【請求項16】 ペルフルオロカーボン溶液をさらに含む、請求項14に記載の相転移粒子性スラリー。

【請求項17】 患者の低体温状態を誘導するための装置であって、該装置は、以下：

- (a) 相転移粒子性スラリーを含む、液体容器；
- (b) 該患者に対して内部に該相転移粒子性スラリーを送達するために、該液体容器に連結された手段；
- (c) 該患者において低体温症の状態が誘導されるまで、該液体容器から該患者に、該相転移粒子性スラリーを連続的に投与する手段、を備える、装置。

【請求項18】 前記相転移粒子性スラリーが、生理食塩水およびアイス粒子をさらに含み、該生理食塩水の濃度が、約0.5%～3.0%の間の範囲である、請求項17に記載の装置。

【請求項19】 前記生理食塩水が塩化ナトリウムである、請求項18に記載の装置。

【請求項20】 前記相転移粒子性スラリー中の前記アイス粒子のパーセンテージが、約5%と40%との間である、請求項18に記載の装置。

【請求項21】 前記相転移粒子性スラリーが、ペルフルオロカーボン溶液をさらに含む、請求項17に記載の装置。

【請求項22】 前記液体容器を冷却するための手段をさらに備える、請求

項17に記載の装置。

【請求項23】 前記液体容器内で内容物を混合するための手段をさらに備える、請求項17に記載の装置。

【請求項24】 患者において低体温状態を誘導するための装置であって、該装置は、以下：

- (a) 相転移粒子性スラリーを含む、液体容器；
 - (b) 該患者に対して内部に該相転移粒子性スラリーを送達するために、該液体容器に連結された手段、
- を備え、これにより、該患者において低体温症の状態が誘導されるまで、該相転移粒子性スラリーが、該液体容器から該患者に送達される、装置。

【請求項25】 前記液体容器を冷却するための手段をさらに備える、請求項24に記載の装置。

【請求項26】 前記液体容器内で内容物を混合するための手段をさらに備える、請求項24に記載の装置。

【請求項27】 相転移粒子性スラリーを患者に投与するための装置であって、該装置は、以下：

- (a) 相転移粒子性スラリーを含む、液体容器；
 - (b) 該患者に対して内部に該相転移粒子性スラリーを送達するために該液体容器に連結された可撓性管状部材を備える、送達デバイス、
- を備え、該可撓性管状部材は、第1末端および第2末端を有し、該第1末端は患者の内部に挿入可能であり、そして該第2末端は該液体容器に連結され該液体容器と流体連絡しており、これにより、該患者において低体温症の状態が誘導されるまで、該相転移粒子性スラリーが、該液体容器から該患者に該可撓性管状部材を介して送達される、装置。

【請求項28】 前記可撓性管状部材は、前記患者の胃腸管に挿入されるように適合される、請求項27に記載の装置。

【請求項29】 前記可撓性管状部材は、前記患者の気管へ挿入されるよう

に適合される、請求項27に記載の装置。

【請求項30】 前記可撓性管状部材は、前記患者に対して脈管内に挿入されるように適合される、請求項27に記載の装置。

【請求項31】 前記可撓性管状部材は、前記患者に対して皮下に挿入されるように適合される、請求項27に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、低体温状態を誘導するための方法と題した1999年8月2日にK a s z aらによって出願された米国仮出願第60/146,753号（本明細書中で参考として援用される）の優先権を主張する。

【0002】

（連邦政府によって助成された調査または開発）

アメリカ合衆国政府は、アメリカ合衆国エネルギー省とシカゴ大学との間の契約番号W-31-109-ENG-38に従う本発明の権利を有する。

【0003】

（発明の背景）

本発明は、保護的低体温状態を内部冷却および外部冷却を介して誘導するために高い冷却能、流動性、および安定性を有する、アイススラリーのような技術的に検討された相転移粒子性スラリーの製造および使用に関する。

【0004】

低体温状態は、不適切な血液の流れおよび酸素の欠乏によって引き起こされる組織への損傷を延期し得ることは、周知である。低体温状態の潜在的な保護特性の1つの重要な例は、心停止の分野である。突然の心停止は、米国における主な死因の一つであり、毎日約1000人が発症し、それらのほとんどが病院の外で引き起こされる。救急隊員による基本的な生命維持装置および進んだ心臓生命維持装置の広範の使用にもかかわらず、心停止患者の生存率は、通常、2～4%より低い。なぜならば、大部分において、脳および心臓の細胞が数分内で死に始め、続いて全体の虚血、または不適切な血流が始まるからである。

【0005】

重篤な虚血を生き抜くためのこれらの細胞の能力は、過渡的な低体温状態により顕著に増大され得る。しかし、通院前の設定において、血流のない患者の迅速および顕著な冷却（10分以内での34℃以下の温度への冷却）は、これまで達成されてこなかった。

【0006】

外部冷却方法は、所望の冷却速度を達成するに効果的であることが見出されてこなかった。本出願人によるいくつかの研究は、表面の冷却のみの現在の技術では、低体温状態の迅速な誘導に効果的でないという事実を明らかにした。正常な血行の患者において、外部冷却ブラケットおよび／または気化対流方法を用いて達成可能な中心冷却 (core cooling) 速度は、 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{分}$ を超えず、 $0.05^{\circ}\text{C}/\text{分}$ のオーダーの速度がより一般的である。これにより、1時間当たり 6°C 未満の冷却速度が得られ、心停止の間の保護的使用にとって十分な速さではない。ヒトをアイススラッシュ水浴 (0°C) 内に完全に液浸して、効果的な表面熱伝達係数をほぼ最大で達成したとしても、心停止の間の血流の不足は、所望の保護的中心冷却速度を達成するのを妨げる。

【0007】

従って、標的領域 (心臓、脳、および他の領域) を内部冷却する、病院の外で使用され得る迅速かつ安全な方法の必要性が存在する。内部相転移スラリー冷却を使用する保護的低体温状態の迅速な誘導は、種々の状態を患った患者の生存率に有意な影響を有し得、これらの状態には、心停止、心筋梗塞、および発作に起因する虚血、出血、外傷、ならびに窒息が挙げられるが、これらに限定されない。

【0008】

現場条件下で虚血患者に低体温状態を誘導することに対する有意な理論的な利点が存在し、その利点には、心臓および脳のような虚血感受性器官より迅速に冷却して、正常温の虚血組織の突然の再灌流によって引き起こされる組織障害を減少させる能力が挙げられる。

【0009】

熱伝達の物理学により、血行がほとんどまたは全くないヒトの迅速な冷却に対して圧倒的な挑戦を生み出す。脳および心臓は、冷却工程の標的であるので、このことは、特に問題である。外部冷却方法は、これらの酸素感受性器官の温度を下げるが、 $0.05^{\circ}\text{C}/\text{分}$ ($3^{\circ}\text{C}/\text{時間}$ のみ) 未満の速度で非常にゆっくりと下げられ得る。困難さは、パルスまたは適切な灌流がないことであり、より深部の組織から表面組織への熱の伝達が非常に小さい。外部冷却技術 (すなわち、冷却

ブラケット、またはさらに十分な氷-水の液浸)は、血流が全くないかまたは血流が少ない状態の間に、直接的に組織熱伝導性を介して中心器官を冷却するのみである。不運なことに、これらの技術を用いる冷却速度は、非常に遅すぎるので、心臓および脳を含む生命の維持に重要な器官に対する虚血再灌流障害に起因する、致死結果を避けることができない。

【0010】

(発明の簡単な要旨)

本発明は、迅速かつ安全に患者を冷却するために設計された、相転移粒子性スラリー冷却システム、装置、および方法の適用を提供する。皮下、脈管内、腹腔内、胃腸、および肺の冷却方法は、ヒト組織と適合性である、生理食塩水アイススラリーまたは他の相転移スラリーを使用して実施される。ヒト組織と適合性である、ペルフルオロカーボンスラリーまたは他のスラリーの型は、肺動脈の冷却のために使用される。そして従来の外部冷却方法を、キャップおよびトルソーブラケットを冷却する際に相転移スラリー材料を利用することによって改良する。

【0011】

心停止により、血流がなくなる状態または血流が減った状態（低い血流は、例えば、胸部の圧縮で達成される）を示すと、細胞が数分以内に死に始めるので、心停止の間に、適度から著しい低体温への迅速な誘導は、高い保護機能で役立ち得る。このような患者の有効な内部冷却の能力を有する高い流動性の相転移スラリー物質を使用することで、心停止の犠牲者を数分内で冷却することが可能となる。入院前の設定において心停止の間の低体温状態の迅速な誘導は、現在の心臓バイパス技術を使用して病院において血流が再構築され得るまで、脳および心臓の細胞を保護することによる患者の結果を有意に改良し得る。

【0012】

(発明の詳細な説明)

本発明は、特に医用用途のために設計された相転移粒子性スラリーの使用、および患者における低体温状態を迅速に引き起こすために使用される冷却機器に関する。

【0013】

相転移粒子性スラリーは、移送流体に懸濁された微粒子の相転移媒体を含む。好ましくは、この相転移粒子性スラリーは、高い融解熱を有する。このような相転移材料の一例は、氷であるが、融解熱を有する他の材料もまた使用され得る。移送流体の例としては、水、生理食塩水、およびペルフルオロカーボン溶液が挙げられるが、これらに限定されない。用語「スラリー」および「相転移スラリー」とはまた、「相転移粒子性スラリー」をいい、この例には、生理食塩水アイススラリーおよび記載されたようなペルフルオロカーボンスラリーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0014】

低体温状態は、37℃より有意に下の体温として定義される。様々なレベルの低体温状態が定義されている。軽い低体温状態は、約34℃の体温として定義され、中程度の低体温状態は、約23～32℃の体温として定義され、そして重篤な低体温状態は、12～20℃の体温として定義される（Stedman's Medical Dictionary、第26版、1995を参照のこと）。本明細書中で使用される場合、用語「有意な冷却」とは、約34℃以下の温度まで冷却することを意味する。

【0015】

一実施形態において、スラリーは、皮下注射によって送達される。注射の位置は、冷却のために所望される標的に依存する。皮下注射の1つの例において、脳および心臓の冷却は、生理食塩水スラリーまたは他の適切な相転移スラリーを頸部の軟部組織に頸動脈注射することによって達成される。頸動脈周囲の軟部組織は、CPRの間、頸部の両側の3～4インチの露出した頸動脈および頸静脈を、脳および心臓への血液運搬のための熱交換器として機能させる。この冷却方法は、例えば、発作患者において、必要に応じて、脳を選択的に冷却するために単独で使用され得る。あるいは、この方法は、以下に記載される他の冷却方法と組み合わせて使用され得る。

【0016】

別の一実施形態において、スラリーは静脈内注射によって送達される。注射のための血管は、部分的には、所望の冷却標的に基づいて選択される。静脈内注射

による送達の一例において、心臓は、生理食塩水層転移スラリーまたは他の適切な相転移スラリーを使用する直接大動脈「フラッシュ」注入によって冷却される。他の血管へスラリーを注射することによる冷却もまた可能である。

【0017】

別の実施形態において、冷却は、スラリーを腹腔内送達することによって達成される。例えば、送達は、腹腔の経皮穿刺によって達成され得る。

【0018】

別の実施形態において、冷却は、スラリーを胃腸（GI）管を通して送達することによって達成される。例としては、直腸送達または経鼻胃（NG）管を通す送達が挙げられる。

【0019】

さらに別の実施形態において、酸素添加したペルフルオロカーボン生理食塩水アイススラリーまたは他の適切なスラリーが、肺に送達されて、肺の冷却および心臓の冷却を達成する。スラリーの肺への送達は、熱交換のための大きな表面積、および片面で心臓とほとんど直接接触するという利点を与える。肺の冷却はまた、CPRの間、肺から心臓への冷却した血流を引き起こすことによって間接的に心臓を冷却する。

【0020】

実施形態の各々において記載される処置方法は、患者の状態、冷却のための標的組織、および所望される冷却の程度に依存して、単独でかまたは任意の組み合わせで使用され得る。

【0021】

本発明は、心停止、発作、または血流が制限されている他の状態の間、蘇生低体温状態を起こすための処置プロトコルを提供する。本発明に従う一例において、救急条件においては、心停止の現場にいる医師は、通常の高い心臓生命維持治療を試みる。しかし、これらの従来の方法が失敗した場合、医師はさらなる一連の手順を開始する。第1に、挿管およびCPRがすでに開始されている場合、医師は頸動脈領域の軟部組織の両側に、生理食塩水アイススラリーを注射して、脳の冷却を開始する。次に、医師は、患者を人工呼吸しながら、酸素添加した

ペルフルオロカーボンアイススラリーを肺に投与して、心臓次いで脳にさらなる冷却を提供する。動脈フラッシュ生理食塩水アイススラリーは、医師が患者を搬送し始めると、さらなる冷却を与える。最後に、患者が病因に着くと同時に、心臓および他の表面の外部冷却が始まる。

【0022】

これらの組み合わせ方法を用いて、患者は、救急科に到着すると、5～10分後に保護温度まで冷却される。一旦、病院に入ると、蘇生チームがさらなる薬物を投与して、患者に心臓バイパスが確立される間、重体な細胞機能を維持する。

【0023】

(外部冷却)

本発明の1つの局面は、改良された表面冷却ブランケットを提供する。心停止患者について、従来の冷却ブランケットおよびヘッドキャップはそれ自体、心臓および脳に必要な保護的冷却は少しも提供し得なかった。しかし、外部表面冷却の使用は、内部冷却層転移アイススラリーと共に使用されると、さらに有利である。従来のブランケットデバイスは、熱境界状態および氷浴への浸漬に付随する冷却を達成しない。冷却剤媒体の温度がより冷たくなるほど冷却速度は改善するが、組織を冷凍する危険性は増加する。

【0024】

本発明に従う冷却ブランケットは、0℃付近の転移温度を有する相転移材料の完成によって改善され、そして皮膚との改良されたブランケットの接触を有して、熱接触抵抗を軽減する。相転移媒体を使用する現在利用可能な従来の冷却ブランケットがあるが、これらのデバイスは、それらが冷蔵状態にある場合、固く、そして頭部、頸部またはトルソの形状にそれほど快適にフィットすることも、それらの形状に適合することもない。これは、組織との接触の欠如（空気の間隙）を生じ、それ故、非常に減少した熱移動のゾーンが生じる。さらに、これらのブランケットはまた、皮膚接触を減少し、そして冷却効果を減少する布の外層でしばしば覆われる。

【0025】

本発明によると、好ましくは、冷却状態においてそれほど剛性を示さず、0℃

付近の転移温度を有する相転移材料が、ブランケットおよび他の外部冷却デバイスのために使用される。好ましくは、相転移物質を含むためのカバーは、非常に滑らかで、薄く、可撓性であり、そして目的の領域を冷却するためのスリッポンデバイスに作製され得る。このような被覆材料の一例は、金属コーティングを有するプラスチックマイラーである。この材料は、非常に強く、非常に薄い層に製造され、形状にフィットする複雑な形態に容易に作製され、そしてこれは非常に滑らかであり、表面接触抵抗を軽減する。この接触抵抗は、冷却デバイスを適用する前に、冷却すべき領域をコーティングまたは湿潤することによってさらに減少される。

【0026】

(内部冷却)

本発明は、内部冷却のための相転移粒子性スラリーを使用して、患者の低体温状態を迅速に引き起こす方法に関する。脳および心臓内の細胞は、身体の組織の中で、減少した血流および酸素欠乏に対して最も敏感であり、従って、低体温状態で最初に保護する原則の部位である。蘇生低体温状態の保護は、心停止、ならびに発作、心筋梗塞、出血、外傷および窒息を含む他の虚血状態において重要である。

【0027】

(脳冷却)

脳を冷却するために、上記のように、頭部を外部から冷却することに加えて、0℃付近の温度の相転移材料を含む冷却ジャケットまたはパッドを用いて、頸部の各側の頸動脈は、その長さにわたって、脳に直接移送される血液を冷却するための熱交換器使用される。同様に、頸動脈に隣接した頸静脈（これは、血液を心臓に戻す）もまた冷却され得る。頸動脈の冷却についての以下の議論のほとんどはまた、頸静脈の血流および心臓の冷却に適用される。心停止患者において、血流は胸部圧迫によって引き起こされる。頸動脈流の冷却は、生理食塩水アイススラリーを、動脈の外壁とスラリーとの間の密接な接触のため、頸部の両側へ注射することによって非常に増強される。このスラリーは、頸動脈または頸静脈には直接注射されず、これらの血管を取り囲む軟部組織に注射される。

【0028】

頸部注射による脳の冷却のためにスラリーを送達する1つの方法は、以下のとおりである：操作者は、初めに、頸部の頸動脈および頸静脈の領域を同定する。皮膚は針で穿刺され、そしてカテーテルが頸部の軟部組織の頸動脈周囲領域に挿入される。カテーテルの外部は、スラリーを含むシリンジに取り付けられている。次いで、特定の容量のスラリーが、頸動脈および頸静脈付近の頸部の軟部組織に注射される。送達の別の方法は、方向付けされ機械的に測量された供給量のスラリーを使用することである。

【0029】

(心臓冷却)

0℃付近の温度の相転移材料を含む冷却ジャケットまたはパッドを外側から適用して心臓を冷却することに加えて、本発明は、心臓を直接標的化する内部冷却の種々の方法を包含する。一実施形態において、心臓は、脳の冷却について上で議論された様式と同じ様式で冷却される。頸動脈から脳への血流を冷却するために、頸部の両側にアイススラリーを注射することはまた、心臓に直接戻る頸静脈を流れる血液を冷却する。

【0030】

第2の実施形態において、心臓は、酸素添加したペルフルオロカーボンスラリーを肺に充填することによって冷却される。肺の冷却は、肺と心臓の片側とが密接に接近することから生じる熱伝導を利用することにより、心臓の冷却を生じる。

【0031】

別の実施形態において、肺は、酸素添加されたペルフルオロカーボンスラリーで充填され、そして胸部圧迫により、冷却血液は肺から心臓へと移動し、心臓冷却の速度が上昇する。

【0032】

スラリーを肺に送達する1つの方法において、気管内チューブが気管に挿入される。気管内チューブの外部は、スラリーを送達するように特別に改変された換気型バッグに接続されている。特定の容量のスラリーは、気管内チューブを通し

て肺に送達される。

【0033】

換気バッグおよび送達チューブは、スラリーが流路を塞ぐのを最小化し、そして必要量のスラリーの制御された送達が促進されるように改変される。このバッグはまた、冷却装置およびスラリーを形成するために必要な他の機器とのインターフェースのために改変される。スラリーを肺に送達する1つの代替の方法は、直接的な肺への機械的なチューブ供給によるものである。

【0034】

心臓冷却についての第3の実施形態において、スラリーは、直接大動脈「フラッシュ」または注入によって導入されて、標的ゾーンの冷却を生じる。動脈フラッシュについて、このスラリーは、経皮開口大腿動脈穿刺の使用によって動脈に送達される。カテーテルが大動脈弓の領域に入るまで、より大きな穴の長いカテーテルがこの穿刺を通して頭部に向かって前進される。シリンジは、カテーテルの外部末端に取り付けられている。このシリンジは、次いで、スラリーを充填され、そして特定の容量のスラリーは、シリンジおよびチュービングを通して大動脈に押し通される。

【0035】

(相転移スラリー)

液体キャリア中の高濃度の小さな氷粒子の形態の相転移スラリーは、融解熱の効果を欠く水または血液のような他の液体と比較して、冷却容量を劇的に増加する。相転移スラリーを生成するための方法および装置は、米国特許第09/585,770号、2000年6月2日出願、Kenneth E. Kasza、タイトル「Method And Apparatus For Producing Phase Change Ice Particulate Perfluorocarbon Slurries」、および米国特許第09/586,576号、2000年6月2日出願、Kenneth E. Kasza、タイトル「Method And Apparatus For Producing Phase Change Ice Particulate Saline Slurries」(これら両方は、本明細書中でその全体が参考として援

用される)でより詳細に議論される。

【0036】

相転移アイスラリーは、大きな建築複合物の冷却のために使用されている。建築物を冷却するためのラリーの使用は、水中に懸濁された氷粒子が、正確な特性を有するように操作された場合、水と同じぐらい迅速に汲み上げられ得、そして凝集することなく、有意な期間安定であることを示した。このようなラリーの冷却容量は、融解熱効果とは反対に、顕著な熱冷却容量のみを示す当量の水の冷却容量の5～10倍であり得る。

【0037】

構築物の冷却における使用について、この粒子は、好ましくは、導管の直径に対して小さく、標的冷却ゾーンへの送達を促進するために、30%より多いレベルの水を充填せず、そして粒子のからみおよび大きなクラスターの形成を回避するために比較的滑らかである。化学アジュバント（例えば、凝固点降下剤）をラリーにわずかに添加することは、ラリーを含む呱呱の粒子のマイクロスケールの特徴を変化させることによって、ラリーの流動性および貯蔵性を劇的に改善することが示されている。

【0038】

相転移ラリー、特にアイスラリーについての背景情報については、Kasza, K. E. およびChen, M. M., Assessment of impact of advanced energy transmission fluids on district heating and cooling systems (phase I), Argonne National Laboratory, 1987; Kasza, K. E. およびChen, M. M. Improvement of the performance of solar energy and waste heat utilization systems by using phase-change slurry as an enhanced heat-transfer storage fluid, ASME. J. Solar ENG. 107:229~236, 1985; Kasza, K. E. およびHayashi, K. I

ce slurry cooling research: Storage Tank Ice Agglomeration and Extraction, ASHRAE Transactions Annual Meeting, Seattle, WA, June 1999; Liu, K. V., Choi, U. S. および Kasza, K. E. Pressure drop and heat transfer characteristics of particulate slurry channel flows, ASME FED、第75巻, 1988; ならびに Hayashi, K. および Kasza, K. E., A method for measuring ice slurry particle agglomeration in storage tanks, ASHRAE Presentation Winter Meeting, 1999を参照のこと。上記の参考文献の各々は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0039】

ヒトの用途について、大きな融解熱（ 80 cal/gm ）を有する氷は、相転移スラリーの基礎のために理想的な候補物である。例えば、氷と水の $50/50$ の混合物は、氷を含まない当量の 0°C の水の冷却容量のほぼ10倍の冷却容量を提供する。ヒトにおける使用のために適切なスラリーの一例は、 -0.3°C の温度を有する 0.9% 生理食塩水（塩化ナトリウム）相転移アイススラリーである。塩化ナトリウムは、凝固点硬化剤として働き、そしてスラリーは、ヒト組織に適合性の温度および塩濃度を有する。

【0040】

他のスラリーの例としては、糖ベースの水溶液、もしくはスクロースベースの水溶液、または生物学的不凍化合物を含有する溶液が挙げられるが、これらに限定されない。水への様々な添加物もまた、変化した医用特性を有するスラリーを設計するように異なる組み合わせで使用され得る。スラリーは、患者の冷却に加えた目的のための処置の早期段階で、他の薬物または生物学的に活性な化合物を投与するためのビヒクルとして使用され得る。このような生物学的に活性な化合物には、例えば、酸化防止剤および抗アポトーシスタンパク質が挙げられる。

【0041】

本発明の相転移粒子性スラリーは、一般に、それらの高い冷却容量、流動性、安定性、およびヒト組織との適合性によって特徴付けられる。好ましくは、このスラリーは、組織の損傷を生じない転移温度（凝固点および融点）を有する。

【0042】

本発明に従う生理食塩水アイススラリーは、好ましくは、約0.5%～3.0%の範囲の濃度の塩化ナトリウムを含有する。氷結晶の充填、すなわち割合は、好ましくは、約5%～40%の範囲である。より好ましくは、このスラリーは、約30%以上の濃度の氷粒子で高度に充填される。

【0043】

（実施例1）

第1の実施例は、医療グレードの塩化ナトリウム生理食塩水から作製されたアイススラリーである。このスラリーを使用して、上記の大動脈洗浄および頸部注射についてと同様に、頭部および心臓につながる主要な血管を冷却する。スラリーの動きおよび重要な区画への冷却された血液の輸送は、胸部圧迫によって亢進される。

【0044】

水溶液中の塩化ナトリウムは、凝固点降下剤として役に立ち、そしてその溶液が凝固点まで冷却される場合、溶液中に形成される氷晶の性質を変更する。0.9%生理食塩水を使用して、スラリーは、容器に閉じ込められた生理食塩水中に形成されるか、またはプラスチック医療用注入バッグにおける生理食塩水中に直接形成される。その溶液は、氷晶が形成される点まで冷却される。塩化ナトリウムのこの濃度（0.9%）の凝固点は、 -0.3°C である。純水とは対照的に、ビーカーおよび医療用注入バッグにおける生理食塩水は、0.1mm未満の大きさの非常に小さな分離氷晶を初期に形成する。これらの非常に小さな氷晶は、氷晶ローディング（loading）が、溶液の初期核形成後に経時的に成長するにつれて、およそ0.2または0.3mmまで成長する。このスラリーは、約15分間、氷晶濃度をさらに増加させることが可能であり、およそ15～20%の氷晶濃度を生じる。その氷粒子は、塩化ナトリウムの存在に起因して、非常に滑

らかである。氷晶のこの濃度において、その混合物は、質感において非常に流動的であり、そしてシロップ状のままである。図1は、ビーカー中に生成された生理食塩水スラリーを示す。このスラリーは、3 mm直径の管状材料を通して容易に流れる。図2は、ビーカー中で純水から形成された、より大きな3~25 mmのもつれた氷晶を示す。

【0045】

図3 aおよび3 bは、それぞれ、純水スラリーおよび生理食塩水スラリーを示し、これらは広範囲にわたって顕微鏡下で観察される。塩化ナトリウム溶液において、この小さな個々の結晶は、非常に滑らかである。純水スラリーにおいて、その結晶は粗い。従って、生理食塩水スラリーは、非常に大きな樹状型結晶を有する純水スラリーと比較して非常に流動的である。

【0046】

生理食塩水アイススラリー、および本発明の他の適切なスラリーは、いくつかの異なるアプローチを使用して作製される。1つのアプローチは、バッチアプローチであり、ここで溶液のビーカーまたは生理食塩水を含むプラスチックIVバッグが、再循環水浴深冷器中に浸される。その溶液は、スラリーが形成されるまで冷却される。第2のアプローチは、スラリーを生成するために、有意に変更された市販の連続流水粒子発生装置および粒子濃縮機／アキュムレーター（必要な生成の期間）を使用する。

【0047】

好ましくは、市販の連続流動水粒子発生装置および粒子濃縮機／アキュムレーターは、医療の必要性に適合するようにサイズが縮小され、そして新たな制御特徴が、医療的使用に適した氷粒子の発生および貯蔵を可能にするように実行される。スラリーを医療送達デバイスに送り込むための装置はまた、現存のスラリー発生装置内に設計される。その装置はまた、スラリー汚染の可能性を排除するように設計される。

【0048】

好ましくは、安定で（貯蔵可能）、流動的かつ高度にロードされた（30%以上）氷粒子スラリーが、医療グレードの生理食塩水を用いて産生される。30%

氷粒子を有するスラリーは、粒子を伴わない生理食塩水の5倍の冷却能力を有する。スラリーのこれらの特徴は、以下に強く依存する；スラリーが形成される時間的経路および熱力学的経路；水溶液中の塩化ナトリウムの濃度；使用される実際の冷却装置；および氷晶核形成部位として作用する他の微量化学物質または不純物の存在。好ましくは、このスラリーは、組織損傷を引き起こさない転移温度（融点）を有する。

【0049】

スラリー流動性はまた、ローディング、表面粗さおよび粒子サイズに依存するということが公知である。好ましくは、最大ローディング（最大冷却能力）ならびに血管におけるチュービング送達およびチュービング流動のために必要な流動性の安定な生理食塩水スラリーが生成される。

【0050】

スラリー特徴に影響を与える種々のパラメータの影響を決定するために、0.5%～3.0%範囲のいくつかの塩化ナトリウム濃度に対する生理食塩水アイススラリーのバッチが、2つの異なるアプローチを使用して、生成される。第1のアプローチは、溶液の容器または再循環水浴深冷器中に浸されたプラスチックIV生理食塩水バッグを含むバッチアプローチからなる。第2のアプローチは、市販の連続流水粒子発生装置および粒子濃縮機／アキュムレーター（必要な生成の期間）を変更し、そしてスラリーを生成することである。これらの2つのアプローチは、異なる生成方法の評価を可能にし、そしてスラリー特徴に対する生成デバイスの影響の評価を可能にする。両方のデバイスについて、種々の冷却速度、温度保持条件、および貯蔵期間が、スラリー特徴に対する影響を評価するために形成および貯蔵の間スラリーに課せられる。

【0051】

約1～6mm直径のサイズ範囲のプラスチック管状材料を通るスラリー流動性は、両方のスラリー作製方法のための約0.3～2mの範囲の長さを有する管状材料、5～40%の範囲の種々のローディング、および種々の生理食塩水濃度について評価される。流れは、プラスチックIV生理食塩水バッグを圧搾することによって、そして10～1000cc/分の種々の速度における計量された流れ

をポンピングすることの両方によって誘導される。流動性は、顕微鏡およびビデオ記録により補助される氷粒子妨害物の視覚的検出および管状材料の長さにわたる任意の圧力低下を測定することによって評価される。粒子サイズおよび粗さは、スラリー挙動に強く影響を及ぼすので、これらの特徴は、スラリーの顕微鏡／ビデオ画像を使用して、定量化される。スラリー貯蔵能力は、スラリーを種々の期間貯蔵し、そしてその流動性を調べることにより評価される。

【0052】

(実施例2)

別の実施形態において、心臓の冷却は、相転移スラリーで肺を満たすことにより達成される。肺と心臓の片側とのかなり親密な接触に起因して、肺を満たすことは、心臓の冷却速度を大幅に改善する。肺に使用される相転移アイススラリーの1つの例は、肺への氷粒子のキャリアとして使用される液体パーフルオロカーボンの形態である。酸素添加された場合、パーフルオロカーボン液体はまた、液体ベンチレーターまたは酸素トランスポーターとして役に立ち得る。

【0053】

心停止の間、肺は、有効的に空気の空所となり、そして心臓への熱伝達および心臓からの熱伝達を顕著に減少させる絶縁層として振舞い、胸部に外部から適用される冷却を妨害する。心臓は、肺のすぐ後ろに位置するので（2つの領域を分離する薄い膜層のみを伴う）、心臓は、外部冷却を補充するように肺に送達される冷却剤を使用することにより迅速に冷却され得る。肺への冷却剤は、変更された呼吸装置の一部として肺の中へ延びる管を通してか、またはスラリー作製装置からのチューブによる直接供給を介して患者に投与され得る。

【0054】

それらの独特の特性の中でも、パーフルオロカーボン液体は、水と非混和性であり、非常に化学的かつ生物学的に不活性であり、そして酸素を溶解する並外れた能力を有する。氷粒子／パーフルオロカーボン液体スラリーは、スラリーを作製するために、生理食塩水（または他の適切な液体）およびパーフルオロカーボン液体のエマルジョンを冷却することによって形成される。

【0055】

このアイススラリーは、容器中の過フルオロ液体における生理食塩水（0.9 %以上の濃度）を乳化し、次いでその混合物を凝固点までバッチ冷却することによって作製され得る。この混合物の凝固点は0℃であり、そしてスラリーを約15 %の氷粒子でロードした。約15 %氷粒子ローディングのスラリーは、完全な流体であり、そしてその粒子は、非常に滑らかであった。

【0056】

成分の初期の相対比率は、その氷粒子スラリー濃度を影響する。また、スラリ一流動性はローディング、表面粗さ、および粒子サイズに依存するということが公知である。好ましくは、最大ローディング（最大冷却能力）ならびに肺へのチュービング送達のために必要な流動性の安定な生理食塩水／パーフルオロカーボンスラリーが生成される。好ましくは、生理食塩水溶液濃度は、約0.5～3.0 %の範囲にあり、そして氷粒子ローディングは、好ましくは約5～40 %の範囲にある。

【0057】

液体を組み合わせるいくつかの異なる方法が存在する。生理食塩水は、その混合物を凍結させる前に、非混和性のパーフルオロカーボン液体中に懸濁された非常に小さな液滴にばらされる。凍結する前の生理食塩水溶液液滴のサイズは、凍結後のスラリー氷粒子サイズを決定する。小さくて滑らかな氷粒子の形成は、スラリ一流動性を増大させる。

【0058】

小さな生理食塩水溶液液滴を形成するために1つのアプローチは、可変速度ミキサーを用いて、ビーカー中で成分を機械的に混合する工程を包含する。より激しく、そしてより長い期間、混合すればするほど、より小さな液滴が生じる。第2の方法は、小さな生理食塩水溶液液滴サイズを達成するために超音波ミキサーを使用する工程からなる。超音波アプローチが好ましい。なぜなら、超音波アプローチは、汚染に関わることなく、所望の混合物の閉鎖された滅菌容器の使用を可能にするからである。混合エネルギーは、容器の壁を介して伝達される。両方の場合において、混合された溶液の容器は、再循環浴深冷器または他の適切な冷却デバイスにおける浸漬によって氷粒子形成温度までバッチ冷却される。そのス

ラリーはまた、要求送達 (on-demand delivery) のための連続プロセスデバイスにおいて作製され得る。

【0059】

好ましくは、安定で（貯蔵可能）、流動的かつ高度にロードされた（30%以上）氷粒子ラリーが、肺冷却のために医療グレードの生理食塩水／パーフルオロカーボン液体を用いて作製される。これらの所望のラリー特徴は、生理食塩水ラリーの場合と同様に、以下に強く依存する：ラリーが形成される時間的経路および熱力学的経路；ラリー成分の濃度；使用される実際の冷却装置；および氷晶核形成部位として作用する他の微量化学物質または不純物の存在。さらに、好ましくは、このラリーは、組織損傷を引き起こさない転移温度（融点）を有する。

【0060】

ラリー特徴に影響を及ぼす種々のパラメータの効果を決定するために、5～40%の範囲における種々のローディング濃度について、0～3.0%の範囲の生理食塩水溶液濃度のいくつかの乳化された／高度に混合された混合物についての生理食塩水／パーフルオロカーボンアイスラリーのバッチが、その液体を組み合わせる異なる方法を使用して、作製される。

【0061】

生理食塩水／パーフルオロカーボンアイスラリーの生成へのこれらの2つのアプローチは、異なる生成方法の評価を可能にし、そしてラリー特徴に対する生成デバイスの影響の評価を可能にする。両方のラリー調製方法について、種々の冷却速度、温度保持条件、および貯蔵期間が、ラリー特徴に対する影響を評価するために形成および貯蔵の間ラリーに課せられる。

【0062】

4～12mm直径のサイズ範囲のプラスチック管状材料を通るラリー流動性が、両方のラリー生成方法、5～40%の範囲の種々のローディング、および種々の生理食塩水濃度について、0.3～1mの範囲の長さの管状材料について評価される。流れは、プラスチック可撓性容器（例えば、換気バッグバルブシステムに類似する容器）を圧搾して、そして200～1000cc/分の種々の速

度で計量された流れをポンピングすることによっての両方で誘導される。流動性は、顕微鏡およびビデオ記録により補助される氷粒子妨害物の視覚的検出ならびに管状材料の長さにあたる圧力低下を測定することによって評価される。粒子サイズおよび粗さは、スラリー挙動に強く影響を及ぼすので、これらの特徴は、スラリーの顕微鏡／ビデオ画像を使用して、定量化される。スラリー貯蔵能力は、スラリーを種々の期間貯蔵し、そしてその流動性を調べることにより評価される。好ましくは、大きな冷却能力、十分な流動性、および安定性を有するスラリーが生成される。

【0063】

(スラリーを作製するための装置)

各型のスラリーを生成するための装置は、冷却浴中のバッチ処理または有意に変更された市販の連続流水粒子発生装置および粒子濃縮機／アキュムレーター（必要な生成の期間）の使用のいずれかを含み、連続的要求基礎（continuous on-demand basis）における医療的使用に適したスラリー特徴の生成を可能にし得る。

【0064】

アイススラリー生成および貯蔵装置ならびにそれらを使用するためのプロトコルは、患者の使用に適合すべきである。好ましくは、装置設計は、その条件下において、冷却デバイスが大きな冷却能力、十分な流動性および安定性を有する最適スラリーを提供し、そして病院外処置のために必要とされるシナリオを使用することを可能にする。

【0065】

(細胞データ)

血流の障害および減少した酸素フローに関する虚血疾患（発作、心筋梗塞、出血性ショック、心停止を含む）に対する蘇生処置の焦点は、虚血の時間を短縮すること、そしてできるだけ迅速に正常な生理学的条件で再灌流することであった。しかし、最近のデータは、再灌流の最初の数分以内に状態を変更することの方が、虚血の時間を短縮することよりもさらに重要であり得るということを示唆する。

【0066】

再灌流期間の前の低体温の迅速な誘導についての研究は、虚血の時間を60分から70分に延長することが、さらなる虚血時間を使用して低体温を誘導した場合、結果を改善するということを示唆する。図4に見られるように、60分間適温（37℃）虚血にさらされた心臓細胞が、さらに30分間25℃にて虚血にされて（酸素無しで合計90分間）、そして37℃まで暖め戻される前にさらに60分間25℃にて再灌流される場合、それらの細胞死の割合（20%付近の細胞死）は、細胞が37℃にて60分間虚血にさらされ、そして通常の生理学的溶液（すなわち、37℃において）を用いてすぐに再灌流される場合（ほぼ50%の細胞死を生じる）より有意に良い。適温条件において90分間虚血にされたコントロール細胞は、60%以上の細胞死を有した。従って、虚血時間の短縮は、虚血細胞が再灌流の時に低体温であることを確実にすることと比べてあまり重要ではないかもしれない。

【0067】

その意味は、心停止についての全身冷却、ならびに、それぞれ心筋梗塞および発作についての心臓および脳の選択器官冷却が、患者を処置するためのより多くの時間を医師に与えることによって、虚血性／再灌流損傷からこれらの器官を救う機会という重要な道を開き得るということである。例えば、発作患者について、医師が、血餅を溶解し、そして脳の虚血領域を再灌流するために安全に血栓溶解剤を投与し得る現在の時間ウィンドーは、3時間であり、この時間はあまりにも短すぎて、ほとんどの患者がこの治療に由来する利益を得られない。これらの結果は、再灌流の前（すなわち、血栓溶解剤を投与する前）に冷却される場合、頸動脈の周囲（pericarotid）を冷却する技術を用いる場合と同様に、再灌流する機会の時間ウィンドーが3時間を超えて延長されるということを示す。

【0068】

（モデル）

内部熱シンクを伴いそして伴わない、単純化された球形の模範的古典的多層熱伝導モデルを実行して、頭部および胸部の冷却を分析した。このモデルは、Ca

rs law, H. S. および Jaeger, J. C., Conduction of Heat In Solids, Oxford University Press, 1973, 233-237頁（これは、本明細書中に参考として援用される）に見出される。頭部に関して、この球形モデルは、4つの層を有する。心臓を、単一要素球体としてモデル化する。頭部および心臓の両方を、内部熱シンクを伴い、そして伴わずにモデル化する。この熱シンクは、胸部圧迫により誘導される冷血侵入から生じる器官冷却のシミュレーションを可能にする。単純化されたモデルの精度を確認するために、氷泥浴（ice slush bath）に急に浸された膝窩と関連する冷却速度に関する冷却データを、モデル予測と比較する。以下は、膝窩、頭部、および心臓冷却評価からの結果を要約する。

【0069】

（実験）

（熱伝導モデリング結果：実施例3～6）

（実施例3）

（膝窩：表面冷却／血流無し）

頭部に類似するサイズおよび表面積の大きな組織塊の外表面冷却のみと関連する冷却速度の指標を得る手段として、埋め込まれた骨塊を有する9.8ポンドの膝窩（脛骨部分）に対して実験を実施した。この膝窩を、膝窩の最も厚い部分に3.5インチほど埋め込まれた熱電対と共に0℃において嚴重に包装された氷泥水浴中の直接完全浸漬によって30分で初めの29.4℃という温度から16.7℃まで冷却した。得られた中心冷却速度は、0.42℃/分であった。これらの結果は、血流の非存在下において、表面冷却だけが、所望の冷却を達成するにはほど遠いということを確実にした。

【0070】

図5は、 $1.5 \sim 5.0 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$ の範囲を有する熱拡散率について半径 $b = 3.5$ インチの球体に基づく測定された膝窩の中心の温度履歴と比較した、膝窩に適用される球形熱伝導モデルの結果を示す。

【0071】

(実施例4)

(頭部モデル)

外面冷却のみを使用する脳の中心の温度についてのモデルならびに外頸動脈周辺冷却および内頸動脈周辺冷却の組み合わせ効果についてのモデルが、図6に示される。

【0072】

頭部／脳の外面冷却モデルは、以下の特徴を有する。その頭部は、急激な浸漬の際に、 0°C でのアイススラリー浴への熱伝導を伴う4層化球体としてモデル化される。外側区域から内側区域へのこの球体の4層は、図6に示されるように、それぞれ、頭皮、頭蓋、脳脊髄液(CSF)、および脳である。この脳の質量は、 1500 g (これは 1388 cm^3 の容積および 69.2 mm の半径に相当する)と考えられている。頭皮、頭蓋、およびCSFの厚さは、それぞれ 5 mm 、 5 mm 、および 2 mm である。脳の半径を10等分にする。支配的な古典的熱伝導方程式を、定差形態に区切り、そして温度について数的に解いた。使用される式は、 $a_i T_i = b_i T_{i+1} + c_i T_{i-1} + d_i$ であり、 i は、分割の数を示す。この式を、Tri-Diagonal-Matrix Algorithmによって解いた。(S. V. Patanker, Numerical Heat Transfer and Fluid Flow (Hemisphere Series on Computational Methods in Mechanics and Thermal Science), Hemisphere Publishing, 52～54頁、1980を参照のこと。また、Carslaw, H. S. およびJaeger, J. C., Conduction of Heat In Solids, Oxford University Press, 1973, 233～237頁を参照のこと)。

【0073】

図6は、脳の中心における過渡的な温度を示す。脳の中心の、 37°C から 25°C への冷却時間は、93分間である。脳の中心は、非常にゆっくりと冷却される。しかし、脳の外側縁部は、冷却する際の10分間において、 25°C の保護的な温度を経験する。この頭部モデルは、内部の頸動脈周囲の血液の冷却を、外部冷

却と組み合わせて利用することによって、脳の冷却の速度が有意に改善されることを示す。

【0074】

頸動脈への熱移動がモデル化された。そしてその結果の脳への血流（これは、胸部圧迫から生じる）の冷却能を使用して、脳内に分散した熱シンクの形態で必要とされる冷却能が達成され得るか否かを評価する。頸部の各側の頸動脈が以下の特徴を有すると仮定する：直径＝1.2 cm；長さ＝10 cm；胸部圧迫からの血液の流速＝125 cc／分；およびアイススラリーに起因する表面温度＝0℃。

【0075】

頸動脈の分析は、冷却プロセスの開始時において、血液が10 cmの有効冷却長さの動脈に37℃で入り、そして24.8℃で出ることを示す。1つの頸動脈あたり14.8 cal／sが、血液から除かれる。時間が経過するにつれて、頸動脈熱交換器を出る血液が、より低温になる。従って、脳に入る血液もまた、冷却の開始時においてさえも、より低温になり、所望の冷却細胞保護標的溫度である25℃に近い温度を有する。

【0076】

表面の冷却単独の影響を予測するために使用される、頭部熱伝導移動モデルを使用する。ここで、単位容量あたりの均一な熱シンクが、脳領域について q''' で表され、そして中心温度が、時間に対して予測され、そして外部および内部の両方の熱シンク冷却モードが、作動している。使用した q''' の値は、 $0.02 \text{ cal} / \text{s} - \text{cm}^3$ であり、これは、質量1500 g、容量1388 cm³、および比熱3850 J／kg－℃を有する脳の、37℃から25℃への10分間での冷却に基づく。これらの仮定に基づく平均脳冷却速度は、27.6 cal／sである。図6に示すように、脳に流入する頸動脈血を冷却することから生じる、内部脳冷却を付加することによって、冷却における、外部冷却単独の場合より有意な改善が与えられる。脳の中心の温度は、10分間で25℃に達し、そして最も重要なことには、内部熱シンク効果が、頸動脈の冷却により得られ得る。

【0077】

(心臓モデル)

心臓に入る冷血液を、脳についてと同様に、均一に分散する熱シンクとして、モデル化する。これらの冷却法の有効性を、シミュレートした2つの事例について、以下で議論する（実施例5および実施例6）。球状の心臓熱伝導移動モデルは、400 gの質量、 370 cm^3 の容量、および44.6 mmの半径の心臓を仮定する。

【0078】

(実施例5)

心臓モデル事例1：血流なし、胸部圧迫なし、肺にアイススラリーを充填、そして体幹を氷で覆っての、肺の冷却

この事例は、肺が時刻0において0℃でアイススラリーを充填され、そして心臓（この心臓は、最初は37℃である）が肺から薄い組織層（2～5 mm厚）のみで隔離されたという概要に関連して、心臓の中心の冷却速度を計算する。体幹を、氷浴に曝す。胸部圧迫（これは、血流を誘導する）は、使用しない。肺は、3または4リットルのアイススラリーを、1回の充填で保持し得、そしてこのスラリーは、約30容量%の氷粒子を含む（氷は、 80 cal/g すなわち 144 Btu/lb の融解熱を有する）。この分析は、心臓の冷却速度を予測することに加えて、心臓をその最初の均一な温度37℃から標的の中心の温度25℃まで冷却するためにどれだけの冷却が必要であるかの推定をもまた与える。この推定はまた、肺に充填して標的冷却を達成するために、どれだけの量のアイススラリーが必要とされるかに関する情報を提供する。

【0079】

このモデルにおいては、心臓の表面が肺と100%接触しており、そして肺へのアイススラリーの注入および体幹が氷浴中にあることから生じる0℃の表面温度に維持されることを、仮定する。心臓の中心における過渡的な温度を、図7に示す。37℃から25℃まで冷却するために、約28.4分間かかる。これは、標的時間である10分間より長い。この事例については、37℃から25℃への熱の損失の量は、38.8 Btuであると計算され、これは、0.27ポンドの氷の潜熱と等価である。3～4リットルの容量を有する肺に充填された、30%

の氷粒子を含むスラリーについては、1回の充填で2ポンドより多い氷が肺に入り、これは、所望の冷却を達成するために十分である。

【0080】

(実施例6)

心臓モデル事例2：肺の冷却と血流との組み合わせ

この事例においては、複数の冷却モデルの完全な組み合わせを考慮する。すなわち、心臓が、スラリーを満たした肺と心臓との間の接触（心臓モデル事例1、実施例5を参照のこと）に起因する伝導性熱移動、および心臓を通して流れる低温の血液に起因する冷却によって、冷却される。この心臓は、アイススラリーを大動脈に注入すること、頸部の血液が冷却されること、および肺内で冷却された血液が、心臓が自然に鼓動していない状態での胸部圧迫の結果として心臓に流れ込むことの組み合わせの結果として、冷却される。

【0081】

内部冷却をシミュレートするために、心臓球モデルにおいては、均一に分散した熱シンク q''' を使用して、心臓と血流との間の伝導熱移動を表す。 $q''' = 0.018 \text{ cal/s-cm}^3$ （これは、 -6.63 cal/s のエネルギー除去速度に対応する）についての心臓の中心の温度を、図7に示す。 q''' の適切な値を、脳の計算についてと同じ方法で決定する。冷却した血流を用いて、心臓モデル事例1、実施例5より優れた有意な改善が得られる。図7から、血流の寄与がない条件下（すなわち、 $q''' = 0$ ）での、心臓の中心における 37°C から 25°C への冷却時間は、28.4分間である（心臓モデル事例1、実施例5からの結果）ことが注目される。しかし、心臓に適用される 0.018 cal/s-cm^3 の容量熱シンク値については、冷却時間が10分間に減少する。これら2つの事例は、冷却された血流が、心停止後に心臓の中心を迅速に冷却するために、非常に重要であることを示す。血流によるこの冷却は、内部アイススラリー冷却を使用して、達成される。

【0082】

これらの検査法は、単純化された球状構造および集中パラメータの、教科書にある古典的な熱伝導熱移動モデル近似に基づく（Carslaw, H. S. およ

びJaeger, J. C., Conduction of Heat In Solids, Oxford University Press, 1973, 233-237頁)。

【0083】

脳および心臓の領域の冷却モデル研究は、種々の冷却アプローチを開発および評価するために使用される、数値モデルを与える。最初の標的は、37℃から25℃への、10分間での冷却である。

【0084】

冷却速度の検査評価を使用して、肺および心臓についての組み合わせられた外部および内部の冷却を評価する。時刻0において0℃のアイススラリーを満たした肺、および薄い組織層(2~5mm厚)のみによってこの肺から隔離された心臓(この心臓は、最初、37℃である)を用いる、心臓冷却速度の第一のカットモデル(cut model)を、開発した。この分析は、心臓の冷却速度を予測することに加えて、心臓をその最初の均一な温度37℃から中心温度25℃まで冷却するためにどれだけの量のアイススラリーが必要とされるかの推定もまた与えた。

【0085】

これらの検査法は、単純化された球状の形状および集中パラメータの近似に基づく。さらなる熱移動モデルを、複雑な構造、境界条件、および関与する種々の身体要素の材料特性の変動を表す、有限要素に基づいて、開発する。市販のコードPROSTAR(STAR-CDコードのプリプロセッサ)を使用して、頭部および心臓の実際の形状をより正確に表すコンピュータメッシュを作成し、そして適用される境界条件および組織特性の空間的変動を表す。

【0086】

(実施例7)

この研究において、心停止のブタモデルにおける胸部圧迫を伴う心停止の間に、静脈内に、そして気管内チューブを通して肺空間内へと送達される場合に、相転移アイススラリーが心臓および脳の標的化された冷却を提供する能力を、試験した。

【0087】

(相転移アイススラリー)

これらの実験のために使用したスラリーは、生理食塩水に基づくアイススラリーであり、このスラリーは、0.9%生理食塩水溶液から生じる30%の氷からなった。氷の粒子サイズは、0.1mm未満であり（顕微鏡により測定）；IVチュービングを通る流動性は良好であり；そしてこのスラリーは、貯蔵の4時間後に分解しなかった。生成した生理食塩水アイススラリーの温度は、-0.3℃であり、これは、生物学的組織によって十分に許容される温度である。

【0088】

(動物の計装)

ブタを心停止のモデルとして使用することは、文献に十分に記載されている（例えば、Idris, A. H., Wenzel, V., Becker, L. B., Banner, M. J., Orban, D. J., Does hypoxia or hypercarbia independently affect resuscitation from cardiac arrest?, Chest, 108 (2): 522-28 (1995); Idris, A. H., Becker, L. B., Fuerst, R. S., Wenzel, V., Rush, W. J., Melker, R. J., Orban, D. J., Effect of ventilation on resuscitation in an animal model of cardiac arrest, Circulation, 90 (6): 3063-69 (1994); および Swindle, M. M., The use of animals in surgical research, J Invest Surg., 1 (1): 3-4 (1988) を参照のこと）。

【0089】

ケタミン（20mg/kg IM）での麻酔の誘導に続いて、体重30～40kgの家畜ブタに、#7気管内チューブを挿管した。動物を、背側の横臥位に配置した。麻酔を、イソフルオラン吸入ガスおよび100%酸素で維持した。生命徴候を頻繁にモニタリングし、そして麻酔レベルを調節して、生理的ホメオスタ

シスを維持し、そして不快の絶対的な非存在を維持した。動物を、周期性の圧力制御された電子換気機で換気して、35～45 torrの呼吸終期CO₂を維持した。

【0090】

通常の生理食塩水溶液を、10 cc/kg/時間の速度で、耳介静脈内に配置した22 gの静脈内カテーテルを通して、投与した。静脈切開を、大腿三角の領域で実施して、長期挿入型(long dwelling)カテーテルを大腿動脈内に配置することを可能にした。針温度プローブを脳内に配置するために、2 cmの切開を、頭蓋の上にある皮膚を通して作製した。骨ドリルを、この皮膚の切開を通して配置し、そして4 mmの穴を、眼窩縁のすぐ上の頭蓋を通して配置した。硬膜を見えるようにし、そして前頭葉に挿入した針サーミスタプローブを、4 cmの深さまで貫入させた。この手順を、両側の温度モニタリングのために、他方の側において繰り返した。ベースライン温度を、全ての部位から測定した。胸部圧迫の間に、連続的な温度測定を、右脳および左脳、食道、ならびに直腸のプローブから測定した。この実験の終結にすぐ続いて、心臓の温度を、針プローブを左心室の筋肉に直接挿入することによって、測定した。

【0091】

圧迫シリンダー(Thumper, Michigan Instruments)を、圧迫パッドの中心を胸骨体に合わせて、胸骨の上に配置して、3～4 cmの圧迫深さで、1分間あたり80回の圧迫を提供した。このデバイスを、心停止の誘導の前に試験して、「横隔膜の痙攣(thumping)」の間に適切な動脈波形の存在を確認した。

【0092】

(実験プロトコル)

心停止を、5 ccの飽和KClの静脈内注射によって誘導し、そしてEKG波形および血圧が完全に存在しないことによって、確認した。死亡の際に、CPRを開始し、そしてスラリーを投与した。アイススラリーを、スラリーが気管内チューブから溢れるまで、気管内チューブの管腔に挿入した5フレンチの管に沿って送達した。同時に、この動物を、3 Lの換気バッグ(例えば、「Ambu」バ

ッグ)を使用して気管内チューブを通して換気し、そして換気を、5回の圧迫あたり1回の換気の実施した。約2分間の間隔で、先に注入したアイススラリーを除去し、そして約100～150ccの新鮮なスラリーと交換した。静脈系にアイススラリーを追加する実験においては、約1500ccのアイススラリーを、大腿静脈ラインを介してさらに投与した。CPRおよびスラリーの投与を、脳の温度がベースライン(約38℃)から約30℃まで低下するまで続けた。開胸術を実施し、そして前心室壁からの直接の観察のもとで、約0.5～1.0cmの深さにおいて、3つの温度を測定した。

【0093】

(データ分析)

単純な記述統計学を、温度データに対して使用する。温度を、30～40分間にわたって1分ごとに記録し、そしてデータ点を1頭の動物あたり各部位に関して収集した。両側t検定を、有意性の試験として実施し、0.05未満のpを、有意であるとみなした。

【0094】

(結果)

(肺の冷却のみ)

結果を表1に示す。胸部圧迫および肺冷却を伴う40分間の心停止にわたって、直腸の温度は1.1℃低下し、一方で脳の温度は6.3℃低下し、そして心臓の温度は14℃低下した。アイススラリーをより頻繁に注入することによって、より迅速な冷却が生じ、最大冷却速度は、10分間にわたって-2.8℃(10分間あたり)に維持された。食道内のさらなる温度プローブは、心臓における温度に類似であるか、またはより低い温度を示した(データは示さない)。

【0095】

(実施例8)

(組み合わせられた肺および静脈内のスラリー投与)

上記のように肺の冷却を伴って実験を実施したが、さらに、アイススラリーを、大腿静脈ラインに直接注射した。約1500ccのアイススラリーを、30分間にわたってカテーテルを介して注射した。表1に見られるように、静脈のさら

なるアイススラリーを用いた冷却速度は、肺の冷却単独の場合より速いようである。直腸の温度は、30分間の実験にわたって1.3℃低下したのみであったが、脳の温度は8.6℃低下し、そして心臓の温度は16℃低下した。最良の10分間の冷却期間にわたって、脳の温度は5.2℃低下した。この実験に関する詳細な温度チャートは、表1に見られる。

【0096】

胸部圧迫を伴う、心停止の間の、静脈内および肺の冷却を組み合わせた、単一の実験からのデータを、表2および図8に示す。経時的な単一の実験からのデータは、冷却および心停止の最初の20分間にわたる、心臓、脳（右半球と左半球との平均）、および直腸の温度を示す。時刻0とは、心停止の瞬間を表し、そして心臓の冷却は、この実験にわたって平均（従って、直線推定）されている（なぜならこれは、死亡後に非連続的に測定したからである）ことに、注目のこと。

【0097】

【表1】

表 1

肺の冷却のみ

部位	平均冷却	1 分間あたりの冷却速度	動物
直腸の温度	40 分間にわたって -1.1℃	-0.03±0.006 (SE) °C/分	(n=2)
脳の半球	40 分間にわたって -6.3℃	-0.16±0.02°C/分*	(n=4)
心臓の温度	40 分間にわたって -14℃	-0.35±0.07°C/分*	(n=2)
最良の 10 分間の 脳の冷却	10 分間にわたって -2.8℃	-0.28±0.02°C/分	(n=4)

大腿静脈氷スラリーと組み合わせた肺の冷却

部位	平均冷却	1 分間あたりの冷却速度	動物
直腸の温度	30 分間にわたって -1.3℃	-0.03±0.007°C/分	(n=1)
脳の半球	30 分間にわたって -8.6℃	-0.29±0.004°C/分*	(n=2)
心臓の温度	30 分間にわたって -16℃	-0.53±0.009°C/分*	(n=1)
最良の 10 分間の 脳の冷却	10 分間にわたって -5.2℃	-0.52±0.004°C/分	(n=2)

*脳および心臓は、直腸の冷却速度とは有意に異なる (p<0.005)

表 2

心拍停止の間の、胸部圧迫を伴う組み合わせ
られた静脈内および肺の冷却

部位	1 分間あたりの冷却速度
直腸の温度	-0.04°C/分
脳の半球	-0.47°C/分
心臓の温度	-0.61°C/分

低体温状態は、心停止のブタモデルにおいて、肺の空間内および静脈内カテーテルを介して投与された相転移アイススラリーを使用して、迅速に誘導された。この方法は、同時の胸部圧迫の間に、これらの動物において、脳および心臓の温度を、迅速かつ有意に低下させた。興味深いことに、直腸の温度は顕著には変化

しなかった。このことは、脳および心臓に対して特に標的化された冷却の技術の概念と一致する。これらの結果は、いくつかの局面において、独自かつ驚くべきものである。第一に、冷却のための内部相転移スラリーの医学的使用を示す以前の研究（本発明者らが気付いたもの）は、存在しない。第二に、これは、CPRの間に脳および心臓を迅速に冷却するための熱交換のための実用的なシステムとして、肺の表面積を同定する、最初の研究であると考えられる。冷却速度は、病院外設備において救急医療士に利用可能ないかなる他の方法よりも、10～20倍大きかった。

【0098】

明らかに、本発明の多数の改変および変化が、上記教示を考慮して、可能である。これらの教示は、例示として働き、そして本発明の範囲を制限するとは理解されない。従って、本発明は、本明細書中に特に記載したものと他の様式で実施され得ることが、理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、ビーカーの中で形成された、医療グレートの0.9%の塩化ナトリウム溶液の小さな0.1～0.3mmの氷晶である。

【図2】

図2は、ビーカーの中で形成された、大きな3～25mmの巻き込まれた純水の氷晶である。

【図3】

図3aは、純水スラリーの顕微鏡表示である。

図3bは、0.9%の塩化ナトリウム水溶液スラリーの顕微鏡表示である。

【図4】

図4は、時間に対する細胞の死である。

【図5】

図5は、アイススラッシュ中に突然液浸させた膝窩（ham）についての予想中心温度 対 測定中心温度である。

【図6】

図6は、脳を中心の温度である。最初に37℃の頭部を、0℃の氷浴中での突然の液浸に供した。表面の冷却のみならびに表面冷却および心臓から脳への血流を冷却することによる内部冷却の組合せ効果を示す。

【図7】

図7は、冷却した2モデルについて、質量400gの球状心臓モデルの中心における一過性温度および37℃の開始温度である。

【図8】

図8は、心停止の間の静脈内冷却および肺冷却の胸部圧縮との組み合わせである。

【図1】

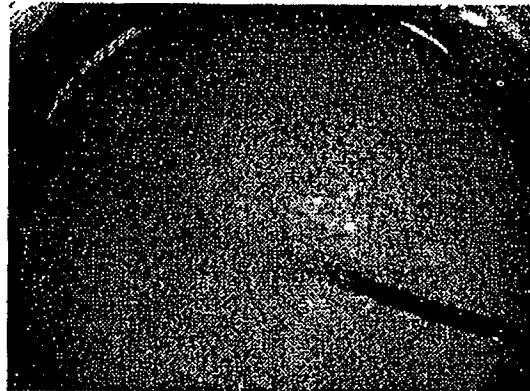


Figure 1

【図2】

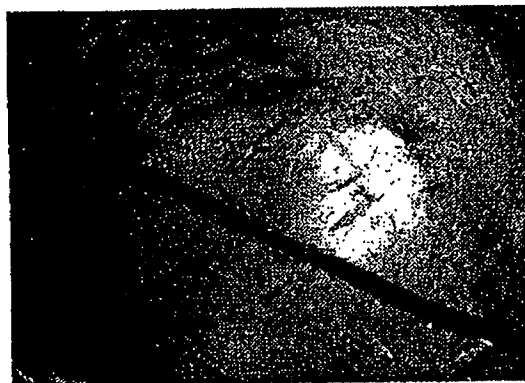


Figure 2

【図3 a】



Figure 3a

【図3 b】

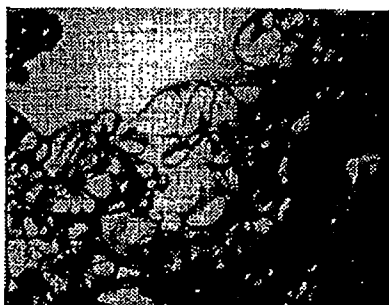
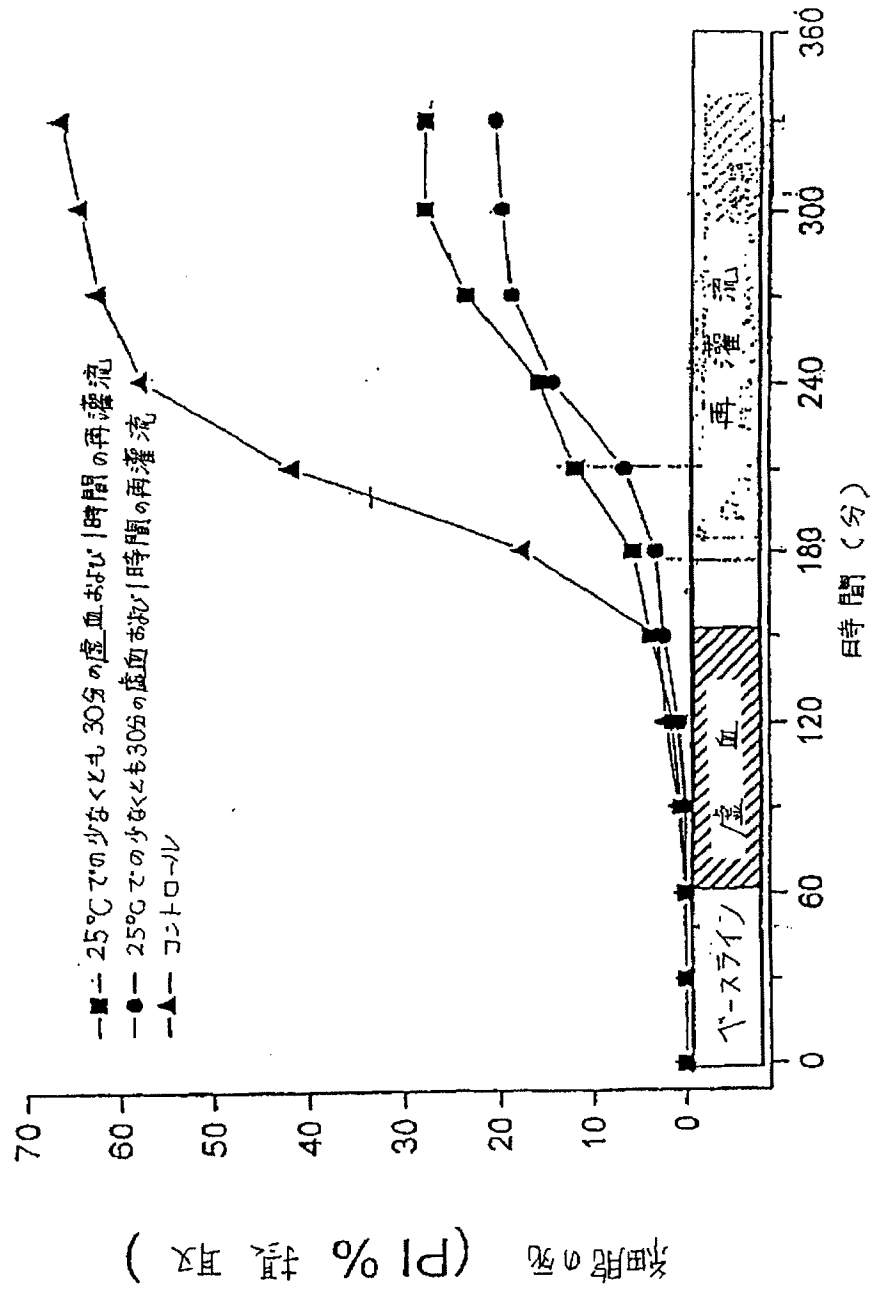
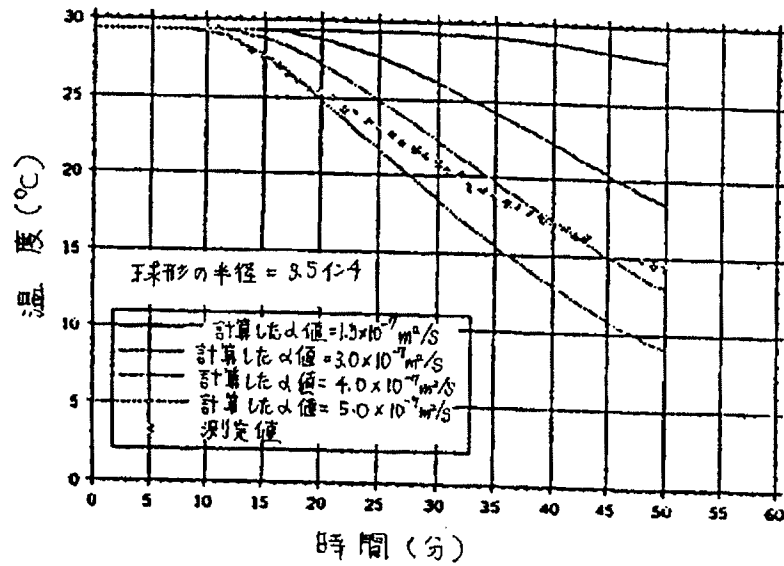


Figure 3b

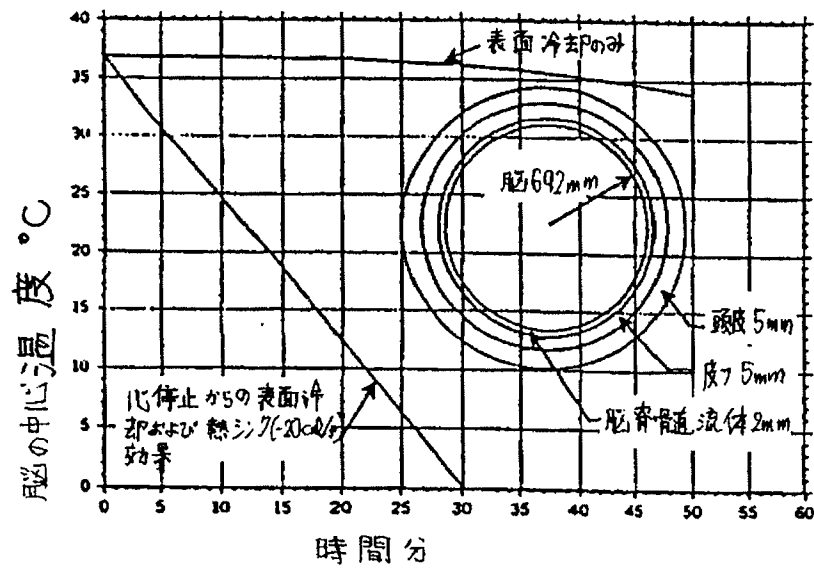
【図4】



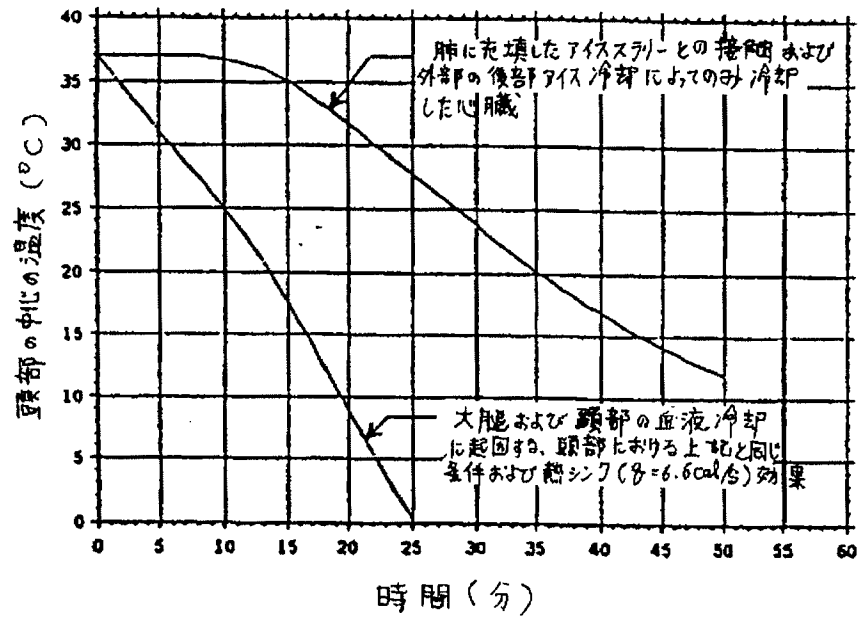
【図5】



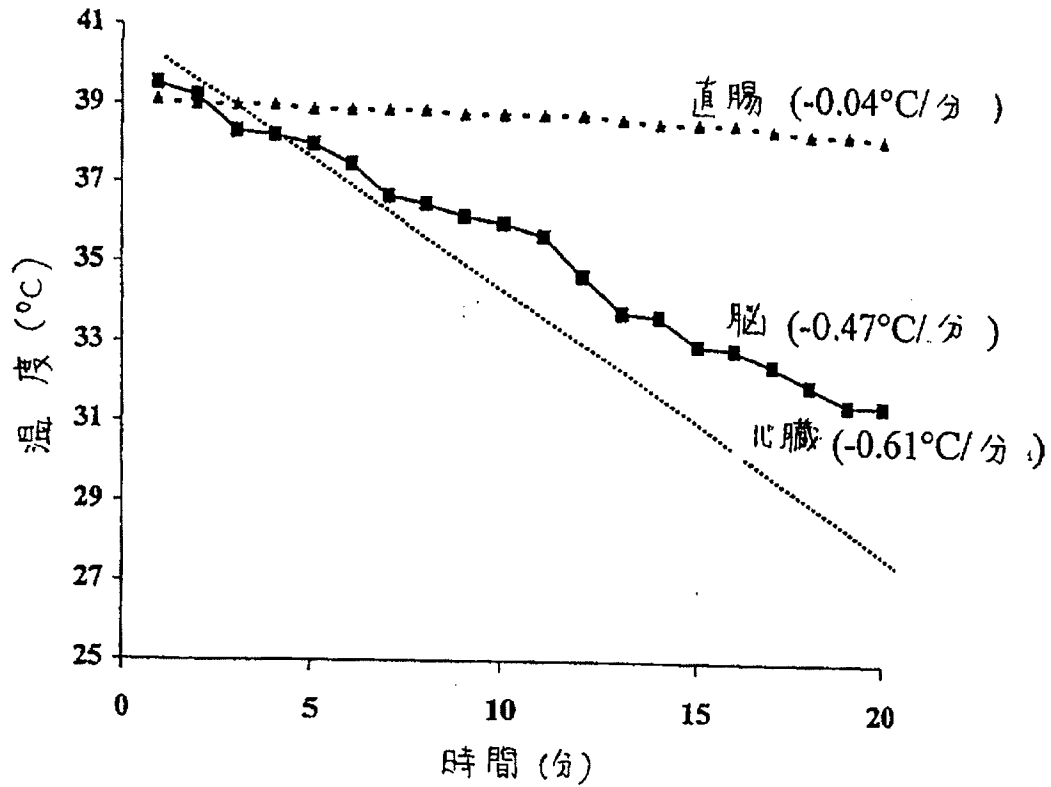
【図6】



【図7】



【図8】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US00/21185
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61F 2/00, 7/12 US CL : 607/105; 604/113 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 607/105; 604/113 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3,504,674 A (SWENSON et al) 22 December 1996, see entire document	1-31
A	US 5,514,094 A (ANELLO et al) 07 May 1996, see entire document	1-31
A	US 4,872,866 A (DAVIS) 10 October 1989, see entire document	1-31
A	US 5,807,318 A (ST. GOAR et al) 15 September 1998, see entire document	1-31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" documents member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 October 2001 (15.10.2001)		Date of mailing of the international search report 03 JAN 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Roy Gibson Telephone No. 703-308-0873

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ベッカー, ランス ビー.

アメリカ合衆国 イリノイ 60637, シ
カゴ, エス. ドーチェスター 5756

(72)発明者 ヴァンデン ホーク, テリー

アメリカ合衆国 イリノイ 60640, シ
カゴ, エヌ. マグノリア 5353

(72)発明者 カスザ, ケネス イー.

アメリカ合衆国 イリノイ 60464, パ
ロス パーク, ホルメス アベニュー
11723

Fターム(参考) 4C086 HAO2 HA24 MA65 NA10 ZA36
ZC80

4C099 AA02 CA01 EA05 GA30 HAO1
JA03 NA20 TAO4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 February 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/08593 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61F**
- (21) International Application Number: PCT/US00/21185
- (22) International Filing Date: 2 August 2000 (02.08.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/146,753 2 August 1999 (02.08.1999) US
- (71) Applicants and
(72) Inventors: **BECKER, Lance, B.** [US/US]; 5756 S. Dorchester, Chicago, IL 60637 (US). **VANDEN HOEK, Terry** [US/US]; 5353 N. Magnolia, Chicago, IL 60640 (US). **KASZA, Kenneth, E.** [US/US]; 11723 Holmes Avenue, Palos Park, IL 60464 (US).
- (74) Agent: **BECKER, Donna, E.**; Brinks Hofer Gilson & Li-one, P.O. Box 10087, Chicago, IL 60610 (US).
- (81) Designated States (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 01/08593 A2

(54) Title: METHOD FOR INDUCING HYPOTHERMIA

(57) Abstract: Systems for phase-change particulate slurry cooling equipment and methods to induce hypothermia in a patient through internal and external cooling are provided. Subcutaneous, intravascular, intraperitoneal, gastrointestinal, and lung methods of cooling are carried out using saline ice slurries or other phase-change slurries compatible with human tissue. Perfluorocarbon slurries or other slurry types compatible with human tissue are used for pulmonary cooling. And traditional external cooling methods are improved by utilizing phase-change slurry materials in cooling caps and torso blankets.

METHOD FOR INDUCING HYPOTHERMIA

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/146,753, filed August 2, 1999, by Kasza et al., entitled Method For Inducing Hypothermia, which is incorporated herein by reference in its entirety.

FEDERALLY SPONSORED RESEARCH OR DEVELOPMENT

The United States Government has rights in this invention pursuant to Contract No. W-31-109-ENG-38 between the United States Department of Energy and the University of Chicago.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to the production and use of engineered phase-change particulate slurries, such as ice slurries, with high cooling capacity, fluidity, and stability to induce protective hypothermia through internal and external cooling.

It is well known that hypothermia can postpone damage to tissues caused by inadequate blood flow and oxygen deprivation. One important example of the potential protective properties of hypothermia is in the area of cardiac arrest. Sudden cardiac arrest is one of the leading causes of death in the United States, affecting about 1,000 people every day, most of them outside of a hospital setting. Despite widespread use of basic life support and advanced cardiac life support by paramedics, survival of cardiac arrest patients is usually less than 2-4%, in large part because cells of the brain and the heart begin to die within minutes following global ischemia, or inadequate blood flow.

The ability of these cells to survive severe ischemia can be significantly enhanced by transient hypothermia. However, rapid and significant cooling (within 10 minutes, and to a temperature of 34°C or less) of a patient without blood flow in a pre-hospital setting has been unachievable.

External cooling methods have not been found effective in achieving the desired rates of cooling. Several studies by the applicants highlight the fact that current techniques of surface cooling alone are not effective for the rapid induction of hypothermia. In patients with normal circulation, the core cooling rates achievable with external cooling blankets and/or evaporative convection methods do not exceed $0.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$. with rates on the order of $0.05^{\circ}\text{C}/\text{min}$. being more typical. This results in a cooling rate of less than 6°C per hour, not rapid enough for protective use during cardiac arrest. Even with complete immersion of a human in an ice slush water bath (0°C), achieving a nearly maximally effective surface heat transfer coefficient, the lack of blood flow during cardiac arrest prevents achieving the desired protective core cooling rates.

Accordingly, there is a need for a rapid and safe method of internally cooling the target zones -- the heart, the brain, and other regions, which can be used in an out-of-hospital setting. The rapid induction of protective hypothermia using internal phase-change slurry cooling can have a significant impact on the rate of survival for patients suffering from a variety of conditions including, but not limited to, ischemia due to cardiac arrest, myocardial infarction, and stroke, hemorrhage, traumatic injury, and asphyxia.

There are significant theoretical advantages to inducing hypothermia in ischemic patients under field conditions, including the ability to cool ischemia-sensitive organs like the heart and brain more rapidly, and, therefore, reduce tissue injury caused by the sudden reperfusion of normothermic ischemic tissue.

The physics of thermal heat-transfer creates a formidable challenge to rapid cooling of a human with little or no circulation. This is particularly problematic since the brain and heart are the targets of the cooling process. External methods of cooling can lower the temperature of these oxygen-sensitive organs but only very slowly at rates of less than $0.05^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (only $3^{\circ}\text{C}/\text{hr}$). The difficulty is that without a pulse or adequate perfusion, there is very little transfer of heat from the deeper tissues to the superficial tissues. External cooling techniques (i.e. cooling blankets or even full ice-water immersion) during conditions of no or low blood flow only cools core organs via direct tissue thermal conduction. Unfortunately, the speed of cooling with these techniques is

too slow to avoid a lethal outcome due to ischemic reperfusion injury to vital organs, including the heart and brain.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides for the application of phase-change particulate slurry cooling systems, equipment, and methods designed for cooling patients rapidly and safely. Subcutaneous, intravascular, intraperitoneal, gastrointestinal, and lung methods of cooling are carried out using saline ice slurries or other phase-change slurries compatible with human tissue. Perfluorocarbon slurries or other slurry types compatible with human tissue are used for pulmonary cooling. And traditional external cooling methods are improved by utilizing phase-change slurry materials in cooling caps and torso blankets.

Since cardiac arrest represents a no or low blood flow state (low blood flow is achieved, for example, with chest compressions) in which cells begin to die within minutes, the rapid induction of moderate to profound hypothermia during cardiac arrest can serve a highly protective function. The use of high fluidity phase-change slurry materials with the capacity for effective internal cooling of such patients makes it possible to cool a victim of cardiac arrest within minutes. Rapid induction of hypothermia during cardiac arrest in a pre-hospital setting can significantly improve a patient's outcome by protecting cells of the brain and heart until blood flow can be reestablished at the hospital using existing cardiac bypass technology.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- Figure 1. Small 0.1 to 0.3 mm ice crystals formed in a beaker of medical grade 0.9% sodium chloride solution.
- Figure 2. Large 3 to 25 mm entangled ice crystals formed in a beaker of pure water.
- Figure 3a Microscopic view of a pure water slurry.
- Figure 3b. Microscopic view of a 0.9% sodium chloride aqueous solution slurry.

- Figure 4. Cell death versus time.
- Figure 5. Predicted versus measured core temperature for a ham suddenly immersed in ice slush.
- Figure 6. Transient temperature at the brain core. Head initially at 37°C subjected to a sudden immersion in an ice bath at 0°C. Depicts influence of surface cooling only and combined effect of surface and internal cooling by cooled carotid blood flow into brain.
- Figure 7. Transient temperature at the center of a spherical heart model of mass 400 g and initial temperature of 37°C for 2 modes of cooling.
- Figure 8. Combined intravenous and pulmonary cooling during cardiac arrest with chest compressions.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to the use of phase-change particulate slurries designed specifically for medical use and the cooling equipment used to rapidly induce hypothermia in a patient.

A phase-change particulate slurry comprises small particles of a phase-change media suspended in a transporting fluid. Preferably, the phase-change particulate slurry has a high heat of fusion. One example of such a phase-change material is ice, but other materials with a heat of fusion may also be used. Examples of transporting fluids include, but are not limited to, water, saline solution, and perfluorocarbon solution. The terms "slurry" and "phase-change slurry" are also used to refer to "phase-change particulate slurries," examples of which include, but are not limited to, saline ice slurries and perfluorocarbon slurries as discussed.

Hypothermia is defined as a body temperature significantly below 37°C. Various levels of hypothermia have been defined. Mild hypothermia is defined as a body temperature of about 34°C, moderate hypothermia as a body temperature of about 23-32°C, and profound hypothermia as a body temperature of about 12-20°C. (See

Stedman's Medical Dictionary, 26th Edition, 1995.) The term "significant cooling" as used herein means cooling to a temperature of about 34°C or less.

In one embodiment, the slurry is delivered through a subcutaneous injection. The location of injection depends on the desired target for cooling. In one example of a subcutaneous injection, cooling of the brain and the heart are achieved through a pericarotid artery injection of a saline slurry or other suitable phase-change slurry into the soft tissues of the neck. The pericarotid soft tissues allow the 3-4 inches of exposed carotid artery and jugular vein in both sides of the neck to function as a heat exchanger for blood traveling to the brain and heart during CPR. This method of cooling may be used alone for selectively cooling the brain cooling, as desired, for example, with a stroke patient. Alternatively, this method can be used in combination with other cooling methods discussed below.

In another embodiment, the slurry is delivered through an intravascular injection. The vessel for injection is chosen based, in part, on the desired cooling target. In one example of delivery through intravascular injection, the heart is cooled through a direct aortic "flush" infusion using a saline phase-change slurry or other suitable phase-change slurry. Cooling through injection of the slurry into other blood vessels is also possible.

In another embodiment, cooling is achieved by delivering the slurry intraperitoneally. For example, delivery can be through a percutaneous puncture of the intraperitoneal cavity.

In another embodiment, cooling is achieved by delivering the slurry through the gastrointestinal (GI) tract. Examples include rectal delivery or delivery through a nasogastric (NG) tube.

In yet another embodiment, an oxygenated perfluorocarbon saline ice slurry or other suitable slurry is delivered to the lungs to achieve pulmonary cooling and cooling of the heart. Delivery of slurry to the lungs offers the advantage of a huge surface area for heat exchange and almost direct contact with the heart on one side. Cooling the lungs also cools the heart indirectly by inducing cooler blood flow from the lungs to the heart through CPR.

The methods of treatment described in each of the embodiments can be used alone or in any combination, depending on the condition of the patient, the target tissue for cooling, and the degree of cooling desired.

The present invention provides a treatment protocol for the induction of resuscitative hypothermia during cardiac arrest, stroke, or other conditions in which blood flow is restricted. In one example according to the present invention, in an emergency setting, paramedics at the scene of a cardiac arrest attempt the usual advanced cardiac life support therapies. If, however, these traditional methods fail, they initiate an additional series of procedures. First, with intubation and CPR already started, they inject the soft tissues in the pericarotid region bilaterally with a saline ice slurry to begin cooling of the brain. Next, they administer an oxygenated perfluorocarbon ice slurry to the lungs to provide additional cooling to the heart and then brain while ventilating the patient. An aortic flush saline ice slurry adds additional cooling as they begin transporting the patient. Finally, external cooling of head and other surfaces begins while the patient is taken to the hospital.

With these combined methods, the patient is cooled to a protective temperature upon arrival at the emergency department 5-10 minutes later. Once at the hospital, a resuscitation team administers additional drugs to maintain critical cellular functions while cardiac bypass is established for the patient.

External Cooling

One aspect of the present invention provides improved surface cooling blankets. For cardiac arrest patients, conventional cooling blankets and head caps have not by themselves been able to supply anywhere near the protective cooling needed for the heart and brain. However, the use of external surface cooling, when used in conjunction with internal cooling phase-change ice slurries is still beneficial. Conventional blanket devices do not achieve the thermal boundary condition and cooling associated with immersion in an ice bath. Colder coolant medium temperatures would improve the cool-down rate, however, the risk of freezing tissue is increased.

Cooling blankets according to the present invention are improved through the implementation of phase-change materials that have transition temperatures near 0°C and

have improved blanket contact with the skin to reduce thermal contact resistance. There are conventional cooling blankets currently available which use phase-change media, however, these devices, when in their chilled state, are stiff and do not fit very snugly or adapt to the shape of the head, neck, or torso. This causes a lack of contact with tissue (air gaps), and hence zones of greatly reduced heat transfer. Furthermore, these blankets are also often covered with a cloth outer layer which reduces skin contact and reduces cooling effectiveness.

According to the present invention, preferably, phase-change materials which exhibit less rigidity in the cooled state and have transition temperatures near 0°C are used for blankets and other external cooling devices. Preferably, the coverings for containing the phase-change substances are very smooth, thin, compliant, and can be fabricated into slip-on devices for cooling the regions of interest. One example of such a covering material is plastic Mylar having a metallic coating. This material is very strong, produced in very thin layers, readily fabricated into complex form fitting shapes, and it is very smooth, reducing surface contact resistance. The contact resistance is further reduced by coating or wetting the areas to be cooled before applying the cooling device.

Internal Cooling

The present invention relates to methods of rapidly inducing hypothermia in a patient using phase-change particulate slurries for internal cooling. Cells within the brain and heart are the most sensitive among the tissues of the body to reduced blood flow and oxygen deprivation and are, therefore, the principle sites to protect first with hypothermia. The protection of resuscitative hypothermia is important in cardiac arrest, as well as other ischemic conditions including stroke, myocardial infarction, hemorrhage, traumatic injury, and asphyxia.

Brain cooling

For cooling the brain, in addition to cooling the head externally, as discussed above, with cooling jackets or pads containing a phase-change material at a temperature of around 0°C, the carotid artery on each side of the neck is used over its length as a heat exchanger for cooling the blood transported directly into the brain. Likewise, the jugular

vein, next to the carotid artery, which carries blood back to the heart can also be cooled. Much of the following discussion for carotid artery cooling also applies to cooling the jugular vein blood flow and the heart. In a cardiac arrest patient, blood flow is induced by chest compressions. The cooling of the carotid blood flow is greatly enhanced by injection of a saline ice slurry into both sides of the neck for near intimate contact between the artery external walls and the slurry. The slurry is not injected directly into the carotid artery or the jugular vein, but into the soft tissue surrounding these blood vessels.

One method of delivering the slurry for brain cooling through a neck injection is as follows: The operator first identifies the region of the carotid artery and the jugular vein in the neck. The skin is punctured with a needle and a catheter is inserted into the pericarotid region of the soft tissue of the neck. The external portion of the catheter is attached to a syringe containing the slurry. A specified volume of slurry is then injected into the soft tissues of the neck in the vicinity of the carotid artery and the jugular vein. Another method of delivery is to use a directed mechanical metered feed of slurry.

Heart Cooling

In addition to cooling the heart with externally applied cooling jackets or pads containing a phase-change material at a temperature of around 0°C, the present invention involves various methods of internal cooling which directly target the heart. In one embodiment, the heart is cooled in the same manner discussed above for cooling the brain. Injecting ice slurry into both sides of the neck for cooling blood flow to the brain from the carotid artery also cools blood flowing in the jugular vein returning directly to the heart.

In a second embodiment, the heart is cooled by charging the lungs with an oxygenated perfluorocarbon slurry. Cooling the lungs results in heart cooling by taking advantage of the thermal conduction resulting from the close proximity of the lungs with one side of the heart.

In another embodiment, the lungs are charged with an oxygenated perfluorocarbon slurry, and chest compressions move cool blood from the lungs into the heart, enhancing the rate of heart cooling.

In one method of delivering the slurry into the lungs, an endotracheal tube is inserted into the trachea. The external portion of the endotracheal tube is connected to a ventilation-type bag which has been specifically modified to deliver slurry. A specified volume of slurry is delivered to the lungs through the endotracheal tube.

The ventilation bag and delivery tube are modified to minimize slurry plugging the flow passages and to facilitate the controlled delivery of the required amount of slurry. The bag is also modified for interface with the chiller and other equipment needed to form the slurry. One alternate method of delivering slurry to the lungs is directly through a mechanical tube feed into the lungs.

In a third embodiment for heart cooling, the slurry is introduced through a direct aortic "flush" or infusion, producing cooling in the target zones. For the aortic flush, the slurry is delivered to the aorta through the use of a percutaneous open femoral artery puncture. A larger bore long catheter is advanced through the puncture toward the head until the catheter is in the region of the aortic arch. A syringe is attached at the external end of the catheter. The syringe is then loaded with slurry and a specified volume of slurry is pushed through the syringe and through the tubing into the aorta.

Phase-Change Slurries

Phase-change slurries in the form of high concentrations of small ice particles in a liquid carrier dramatically increase coolant capacity compared to other liquids such as water or blood that lack heat of fusion effects. Methods and apparatus for the production of phase-change slurries are discussed in greater detail in U.S. Patent Application Serial No. 09/585,770, filed June 2, 2000, by Kenneth E. Kasza, entitled Method And Apparatus For Producing Phase Change Ice Particulate Perfluorocarbon Slurries, and U.S. Patent Application Serial No. 09/586,576, filed June 2, 2000, by Kenneth E. Kasza, entitled Method And Apparatus For Producing Phase Change Ice Particulate Saline Slurries, both of which are incorporated herein by reference in their entirety.

Phase-change ice slurries have been used for cooling in large building complexes. The use of slurries for cooling buildings has shown that ice particles suspended in water, if engineered to have the correct characteristics, can be pumped as readily as water and are stable for significant periods of time without agglomeration. The cooling capacity of

such a slurry can be 5 to 10 times that of an equal mass of water which exhibits only sensible heat cooling capacity, as opposed to heat of fusion effects.

For use in cooling buildings, the particles preferably are small relative to the conduit diameter, not loaded to a level of more than 30% ice in order to enhance delivery to the target cooling zone, and relatively smooth to avoid particle entanglement and formation of large clusters. Small additions of chemical adjuvants to a slurry, such as freezing point depressants, have been shown to dramatically improve the fluidity and storability of the slurry by altering the microscale features of the individual particles comprising the slurry.

For background information on phase-change slurries, and specifically ice slurries, see Kasza, K. E., and Chen, M. M., Assessment of impact of advanced energy transmission fluids on district heating and cooling systems (phase I), *Argonne National Laboratory*, 1987; Kasza, K. E., and Chen, M. M., Improvement of the performance of solar energy and waste heat utilization systems by using phase-change slurry as an enhanced heat-transfer storage fluid, *ASME J. Solar ENG.* 107: 229-236, 1985; Kasza, K. E., and Hayashi, K., Ice slurry cooling research: Storage Tank Ice Agglomeration and Extraction, *ASHRAE Transactions Annual Meeting*, Seattle, WA, June 1999; Liu, K. V., Choi, U. S., and Kasza, K. E., Pressure drop and heat transfer characteristics of particulate slurry channel flows, *ASME FED* Vol. 75, 1988; and Hayashi, K., and Kasza, K. E., A method for measuring ice slurry particle agglomeration in storage tanks, *ASHRAE Presentation Winter Meeting*, 1999. Each of the references above are incorporated herein by reference in their entirety.

For human use, ice, with its large heat of fusion (80 cal/gm) is an ideal candidate for the basis of phase-change slurries. For example, a 50/50 mixture of ice and water furnishes nearly 10 times the cooling capacity as an equal mass of water at 0°C containing no ice. One example of a slurry suitable for use in humans is a 0.9% saline (sodium chloride) phase-change ice slurry which has a temperature of -0.3°C. The sodium chloride serves as a freezing point depressant, and the slurry has a temperature and a salt concentration that are compatible with human tissue.

Other slurry examples, although not exhaustive, include sugar-based or sucrose-based aqueous solutions or solutions containing biological antifreeze chemicals. The

various additives to water can also be used in different combinations to engineer a slurry having altered medical attributes. A slurry can be used as a vehicle to administer other drugs or biologically active compounds at the earliest stages of treatment for purposes in addition to cooling the patient. Such biologically active compounds include, for example, anti-oxidants and anti-apoptosis proteins.

The phase-change particulate slurries of the present invention are generally characterized by their high cooling capacity, fluidity, stability, and compatibility with human tissue. Preferably, the slurries have a transition temperature (freezing and melting point) that does not cause tissue damage.

The saline ice slurries according to the present invention preferably contain sodium chloride concentration in the range of about 0.5% to 3.0%. The loadings, or percentage of ice crystals, are preferably in the range of about 5% to 40%. More preferably, the slurries are highly loaded with a concentration of ice particles of about 30% or greater.

EXAMPLE 1

The first example is an ice slurry made from medical grade sodium chloride saline solution. This slurry is used to cool major blood vessels which flow to the head and the heart as with the aortic flush and neck injections described above. The movement of the slurry and the transport of cooled blood into the critical zones is enhanced by chest compressions.

The sodium chloride in aqueous solution serves as a freezing point depressant and alters the nature of the ice crystals formed in solution when the solution is cooled to its freezing point. Using a 0.9% saline solution, a slurry is formed in a saline solution confined in a container or in a saline solution directly in a plastic medical injection bag. The solution is cooled to the point where ice crystals form. The freezing point for this concentration of sodium chloride (0.9%) is -0.3°C . In contrast to pure water, the saline solution in the beaker and the medical injection bag forms very small separated ice crystals of a size less than 0.1 mm initially. These very small ice crystals grow to approximately 0.2 or 0.3 mm as the ice crystal loading grows with time after initial nucleation of the solution. The slurry is allowed to further increase in ice crystal

concentration for about 15 minutes, yielding an ice crystal concentration of approximately 15 to 20 %. The ice particles are quite smooth due to the presence of the sodium chloride. At this concentration of ice crystals, the mixture remains very fluid and syrupy in texture. Figure 1 shows the saline slurry created in the beaker. This slurry readily flows through 3 mm diameter tubing. Figure 2 shows the larger 3 to 25 mm entangled ice crystals formed in a beaker of pure water.

Figures 3a and 3b show pure water and saline slurries, respectively, viewed under a long range microscope. In the sodium chloride solution, the small individual crystals are quite smooth. In the pure water slurry, the crystals are rough. The saline slurry, therefore, is quite fluid compared to the pure water slurry which has very large dendritic-type crystals.

Saline ice slurries, and other suitable slurries of the present invention, are made using several different approaches. One approach is a batch approach in which beakers of solution or plastic IV bags containing saline solution are immersed in a recirculating water bath chiller. The solutions are cooled until a slurry is formed. A second approach uses a significantly modified commercially available continuous flow ice particle generator and particle concentrator/accumulator (for time of need production) to generate a slurry.

Preferably, the commercially available continuous flow ice particle generator and particle concentrator/accumulator are reduced in size to be compatible with medical needs and new control features are implemented to allow generation and storage of ice particles suitable for medical use. Equipment for feeding the slurry to the medical delivery devices is also designed into existing slurry generators. The equipment is also designed to eliminate the potential of slurry contamination.

Preferably, a stable (storable), fluid and highly loaded (30% or greater) ice particle slurry with medical grade saline solution is produced. A slurry with 30% ice particles has 5 times the cooling capacity of saline solution without particles. These characteristics of slurries are strongly dependent on: the temporal and thermodynamic pathways under which the slurries are formed; the concentration of the sodium chloride in the aqueous solution; the actual cooling equipment used; and the presence of other trace chemicals or

impurities which act as ice crystal nucleation sites. The slurries preferably have a transition temperature (melting point) that does not cause tissue damage.

It is known that slurry flowability also depends on loading, surface roughness, and particle size. Preferably, a stable saline slurry of the maximum loading (maximum cooling capacity) and the flowability necessary for tubing delivery and flow in blood vessels is produced.

To determine the influence of the various parameters which influence slurry characteristics, batches of saline ice slurry for several sodium chloride concentrations in the range 0.5 to 3.0 % using 2 different approaches are generated. The first consists of the batch approach involving containers of solution or plastic IV saline bags immersed in a recirculating water bath chiller. The second approach is to modify a commercially available continuous flow ice particle generator and particle concentrator/accumulator (time of need production) and to generate a slurry. These two approaches allow evaluation of different production methods and allow evaluation of the influence of production devices on slurry characteristics. For both devices various cool-down rates, temperature hold conditions, and storage periods are imposed on the slurries during formation and storage to assess the influence on slurry characteristics.

The slurry flowability through plastic tubing in the size range about 1 to 6 mm diameter is evaluated for tubing having a length in the range of about 0.3 to 2 m for both methods of slurry production, various loadings in the range 5 to 40%, and for the various saline concentrations. Flow is induced both by squeezing plastic IV saline bags and by metered flow pumping at various rates from 10 to 1000 cc/min. Flowability is assessed by visual detection of ice particle blockage aided by microscope and video recording and by measuring any pressure drop over the length of tubing. Because particle size and roughness strongly influence slurry behavior, these characteristics are quantified using the microscope/video images of slurry. Slurry storability is evaluated by storing the slurry for various time periods and checking its flowability.

EXAMPLE 2

In another embodiment, cooling of the heart is achieved by charging the lungs with a phase-change slurry. Due to the almost intimate contact of the lungs with one side

of the heart, charging the lungs greatly improves the rate of cooling of the heart. One example of a phase-change ice slurry used for the lungs is in the form of liquid perfluorocarbon which is used as the carrier of ice particles into the lungs. When oxygenated, the perfluorocarbon liquid can also serve as a liquid ventilator or oxygen transporter.

During cardiac arrest, the lungs are effectively a dead air space and behave as an insulating layer that significantly reduces heat transfer to and from the heart, impeding cooling applied externally to the chest. Because the heart lies immediately behind the lungs, with only a thin membrane layer separating the two regions, the heart can be more rapidly cooled by using a coolant delivered to the lungs to supplement external cooling. The coolant to the lungs can be administered to a patient through a tube extending into the lungs as part of a modified breathing apparatus or by direct tube feed from the slurry producing equipment.

Among their unique properties, perfluorocarbon liquids are immiscible with water, very chemically and biologically inert, and have an extraordinary capacity for dissolving oxygen. The ice particle/perfluorocarbon liquid slurry is formed by cooling an emulsion of saline solution (or other suitable liquid) and perfluorocarbon liquid to create a slurry.

This ice slurry can be made by emulsifying saline solution (0.9%, or higher concentration) in perfluorocarbon liquid in a container and then batch chilling the mixture to the freezing point. The freezing point for this mixture was 0° C and the slurry was loaded with about 15% ice particles. The slurry of about 15% ice particle loading was quite fluid and the particles were quite smooth.

The initial relative proportions of the constituents dictate the ice particle slurry concentration. It is known that slurry flowability also depends on loading, surface roughness, and particle size. Preferably, a stable saline/perfluorocarbon slurry of the maximum loading (maximum cooling capacity) and the flowability necessary for tubing delivery into the lungs is produced. Saline solution concentrations are preferably in the range of about 0.5 to 3.0 %, and ice particle loading is preferably in the range of about 5 to 40%.

There are several different methods of combining the liquids. The saline solution, prior to freezing the mixture, is broken into very small droplets suspended in the

immiscible perfluorocarbon liquid. The size of the saline solution droplets prior to freezing determines the slurry ice particle size after freezing. The formation of small smooth ice particles enhances slurry flowability.

One approach for forming the small saline solution droplets involves mechanically mixing the constituents in a beaker with a variable speed mixer. The more intense and longer the duration of the mixing, the smaller the droplets. A second method consists of using an ultrasonic mixer to achieve small saline solution droplet sizes. The ultrasonic approach is preferred because it allows the use of closed sterilized containers of the desired mixture without concerns of contamination. The mixing energy is transferred through the walls of the container. In both cases, the containers of mixed solutions are batch cooled to the ice particle formation temperature by immersion in a recirculating bath chiller or other suitable cooling device. The slurry can also be made in a continuous process device for on-demand delivery.

Preferably, stable (storable), fluid, and highly loaded (30% or greater) ice-particle slurry with medical grade saline/perfluorocarbon liquids for pulmonary cooling is produced. These desired slurry characteristics, just as in the case of saline slurries, are strongly dependent on: the temporal and thermodynamic pathways under which the slurries are formed; the concentration of the slurry constituents; the actual cooling equipment used; and the presence of other trace chemicals or impurities which act as ice crystal nucleation sites. Furthermore, the slurries preferably have a transition temperature (melting point) that does not cause tissue damage.

To determine the effect of the various parameters which influence slurry characteristics, batches of saline/perfluorocarbon ice slurry for several emulsified/highly mixed mixtures of saline solution concentrations in the range of 0 to 3.0%, for various loading concentrations in the range of 5 to 40%, using the different methods of combining the liquids, are produced.

These two approaches to the production of the saline/perfluorocarbon ice slurry allow evaluation of different production methods and allow evaluation of the influence of the production device on the slurry characteristics. For both slurry preparation methods, various cool-down rates, temperature hold conditions, and storage periods are imposed on the slurries during formation and storage to assess the influence on slurry characteristics.

The slurry flowability through plastic tubing in the size range of 4 to 12 mm diameter is evaluated for tubing in the length range of 0.3 to 1 m for both methods of slurry production, various loadings in the range 5 to 40%, and for the various saline concentrations. Flow is induced both by squeezing a plastic flexible container such as those similar to ventilating bag-valve systems and by metered flow pumping at various rates from 200 to 1000 cc/min. Flowability is assessed by visual detection of ice particle blockage aided by microscope and video recording and by measuring pressure drop over the length of tubing. Because particle size and roughness strongly influence slurry behavior, these characteristics are quantified using the microscope/video images of slurry. Slurry storability is evaluated by storing the slurry for various time periods and checking its flowability. Preferably, a slurry with large cooling capacity, sufficient fluidity, and stability is produced.

Equipment for making slurry

The equipment for generation of each type of slurry may involve either batch processing in a chilled bath or the use of a significantly modified commercially available continuous flow ice particle generator and particle concentrator/accumulator (time of need production) to allow generation of slurry characteristics suitable for medical use in a continuous on-demand basis.

Ice slurry generation and storage equipment and the protocols for using them should be compatible with patient use. Preferably, the equipment design allows cooling devices which provide an optimum slurry with large cooling capacity, sufficient fluidity, and stability under the conditions and use scenarios needed for out-of-hospital treatment.

Cell Data

The focus of resuscitation treatment for ischemic diseases involving impairment of blood flow and reduced oxygen flow to tissues, including stroke, myocardial infarction, hemorrhagic shock, and cardiac arrest, has been to shorten the time of ischemia, and reperfuse at normal physiologic conditions as quickly as possible. However, recent data suggest that altering the conditions within the first minutes of reperfusion may be even more important than shortening the time of ischemia.

Studies on the rapid induction of hypothermia prior to the time of reperfusion indicate that lengthening the time of ischemia from 60 to 70 minutes improves outcome when the additional time of ischemia was used to induce hypothermia. As seen in Figure 4, if cardiac cells exposed to normothermic (37°C) ischemia for 60 minutes are made ischemic for an additional 30 minutes at 25°C (90 minutes total without oxygen), and reperfused at 25°C for an additional 60 minutes before being warmed back to 37°C, their rate of cell death (just over 20% cell death) is significantly better than if cells were exposed to ischemia for 60 minutes at 37°C and reperfused immediately with normal physiologic solution (i.e., at 37°C) -- resulting in almost 50% cell death. Control cells made ischemic for 90 minutes at normothermic conditions had over 60% cell death. Thus, shortening the time of ischemia may be less important than ensuring that ischemic cells are hypothermic at the time of reperfusion.

The implications are that total body cooling for cardiac arrest, and selected organ cooling of the heart and brain for myocardial infarction and stroke respectively, can significantly open the window of opportunity to save these organs from ischemia/reperfusion injury by giving physicians more time to treat the patient. For example, for stroke patients, the current time window in which physicians can safely administer thrombolytics to dissolve blood clots and reperfuse ischemic regions of the brain is 3 hours, far too little time for most patients to benefit from this therapy. These results indicate that, if cooled prior to reperfusion (i.e., prior to the time of administering thrombolytic drugs), as with the pericarotid cooling technique, the time window of opportunity to reperfuse would be extended well beyond 3 hours.

MODELS

A simplified spherical text book classical multilayer heat conduction model, with and without an internal heat sink, has been implemented to analyze cooling of the head and the heart. The model is found in Carslaw, H.S. and Jaeger, J.C., Conduction of Heat In Solids, Oxford University Press, 1973, pp. 233-237, which is incorporated herein by reference. For the head, the sphere model has four layers. The heart is modeled as a single element sphere. Both the head and heart are modeled with and without an internal heat sink. The heat sink allows simulation of internal organ cooling resulting from the

cooler blood entering induced by chest compressions. To verify the accuracy of the simplified model, cooling data on the cooling rate associated with a ham suddenly immersed in a ice slush bath is compared with model predictions. The following summarizes the results from the ham, head, and heart cooling assessments.

EXPERIMENTS

Heat transfer modeling results: Examples 3-6

EXAMPLE 3

Ham: surface cooling/no blood flow

As a means of obtaining an indication of a cool-down rate associated with external surface cooling only of a large tissue mass of size and surface area similar to the head, an experiment was conducted on a 9.8 pound ham (shank portion) with an imbedded bone mass. The ham was cooled down from an initial temperature of 29.4°C to 16.7°C in 30 minutes by direct full immersion in a tightly packed ice slush water bath at 0°C with a thermocouple imbedded 3.5 inches into the thickest part of the ham. The resulting core cool-down rate was 0.42°C/min. These results confirm that surface cooling only, in the absence of blood flow, falls far short of achieving the desired cooling.

Figure 5 shows the results of the sphere heat conduction model applied to the ham compared with the measured ham core temperature history based on a sphere of radius $b = 3.5$ inches for thermal diffusivities ranging from 1.5 to $5.0 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$.

EXAMPLE 4

Head Model

Models for brain core temperature using external surface cooling alone and for the combined effect of external and internal pericarotid cooling are presented in Figure 6.

The external surface cooled model of the head/brain has the following features. The head is modeled as a 4-layered sphere with heat conduction to an ice slurry bath at 0°C upon sudden immersion. The 4 layers of the sphere from the outer to the inner zones are the scalp, the skull, the cerebrospinal fluid (CSF), and the brain, respectively, as shown in Figure 6. The mass of the brain considered is 1500 g which is equivalent to a

volume of 1388 cm³ and a radius of 69.2 mm. The thickness of the scalp, the skull, and the CSF are 5 mm, 5 mm, and 2 mm, respectively. The radius of the brain is divided into 10 equal partitions. The governing classical heat conduction equation was discretized into the finite difference form and solved numerically for temperature. The equation used is $a_i T_i = b_i T_{i+1} + c_i T_{i-1} + d_i$ where i represents the number of partitions. The equations were solved by the Tri-Diagonal-Matrix Algorithm. (See S. V. Patanker, Numerical Heat Transfer and Fluid Flow (Hemisphere Series on Computational Methods in Mechanics and Thermal Science), Hemisphere Publishing, pp.52-54, 1980. See also Carslaw, H.S. and Jaeger, J.C., Conduction of Heat In Solids, Oxford University Press, 1973, pp. 233-237.)

Figure 6 shows the transient temperature at the center of the brain. The cooling time of the center of the brain from 37°C to 25°C is 93 minutes. The brain core cools very slowly. However, the brain outer edge sees protective temperatures of 25°C at 10 minutes into the cool down. The head model indicates that the rate of cooling of the brain is improved significantly by utilization of internal pericarotid blood cooling in conjunction with the external cooling.

The heat transfer to the carotid artery has been modeled and the resulting cooling capacity of the blood flowing into the brain resulting from chest compressions is used to evaluate whether the cooling capacity needed in the brain in the form of a distributed heat sink could be achieved. The carotid artery on each side of the neck is assumed to have the following characteristics: diameter = 1.2 cm; length = 10 cm; blood flow rate from chest compressions = 125 cc/min; and surface temperature due to ice slurry = 0°C.

The analysis of the carotid artery shows that at the beginning of the cooling process, the blood enters the 10 cm effective cooling length of artery at 37°C and exits at 24.8°C. 14.8 cal/s are removed from the blood per carotid. As time proceeds, the blood exiting the carotid heat exchanger becomes cooler. Hence, the blood entering the brain also becomes cooler, even at the beginning of the cooling, with a temperature near the desired cool-down cell protection target temperature of 25°C.

The head heat conduction transfer model used for predicting the influence of surface cooling alone is implemented with a uniform heat sink per unit volume

represented by q''' for the brain region and the core temperature predicted versus time with both external and internal heat sink cooling modes operating. The value of q''' used is 0.02 cal/s-cm^3 which is based on cooling a brain of mass 1500 g, having volume 1388 cm^3 , and specific heat of $3850 \text{ J/kg-}^\circ\text{C}$ from 37°C to 25°C in 10 minutes. The average brain cooling rate based on these assumptions is 27.6 cal/s . As shown in Figure 6, the addition of the internal brain cooling resulting from cooling of the carotid blood flowing into the brain furnishes a significant improvement in cooling over the case of external cooling alone. The brain core temperature reaches 25°C in 10 minutes and, most importantly, the internal heat sink effect is obtainable from the carotid cooling.

Heart Model

The cool blood entering the heart is modeled, as for the brain, as a uniformly distributed heat sink. The effectiveness of these cooling methods are discussed below for two simulated cases (EXAMPLE 5 and EXAMPLE 6). The spherical heart heat conduction transfer model assumes a heart mass of 400 g, a volume of 370 cm^3 , and a radius of 44.6 mm.

EXAMPLE 5

Heart Model Case 1: Pulmonary cooling with no blood flow, no chest compressions, lungs filled with ice slurry, and trunk packed in ice.

This case calculates the heart core cool-down rate associated with the scenario of the lungs being filled with ice slurry at 0°C at time zero and the heart separated by only a thin tissue layer (2 to 5 mm thick) from the lungs with the heart initially at 37°C . The trunk is subjected to an ice bath. Chest compressions which would induce blood flow are not used. The lungs could hold 3 or 4 liters of ice slurry in a single charge and the slurry contains approximately 30% by volume of ice particles (ice has a heat of fusion of 80 cal/g or 144 Btu/lb.). This analysis, in addition to predicting heart cooling rate, also yields an estimate of how much cooling it takes to cool the heart from its initial uniform temperature of 37°C to a target core temperature of 25°C . This estimate also provides information on how much ice slurry is needed to charge the lungs to achieve the target cool down.

In this model, it is assumed that the surface of the heart is 100% in contact with the lungs and maintained at 0°C surface temperature resulting from the injection of the ice slurry into the lungs and the trunk in an ice bath. The transient temperature at the heart core is shown in Figure 7. It takes about 28.4 minutes to cool from 37°C to 25°C. This is longer than the target time of 10 minutes. For the present case, the amount of heat loss from 37°C to 25°C is calculated to be 38.8 Btu, which is equivalent to the latent heat of 0.27 lbs. of ice. For a 30% ice particle loaded slurry charged into the lungs of 3 to 4 liters capacity, a single charge would place over 2 lbs. of ice in the lungs which is adequate to achieve the desired cooling.

EXAMPLE 6

Heart Model Case 2: Combined pulmonary cooling with blood flow.

In this case, the full combination of cooling modes is considered. That is, the heart is cooled down through the conductive heat transfer due to the contact between the slurry filled lungs and the heart (see Heart Model Case 1, EXAMPLE 5), and cooling due to cooler blood flowing through the heart. The heart is cooled as a result of the combination of the injection of ice slurry into the aorta, cooled jugular blood, and blood cooled in the lungs flowing into the heart as a result of chest compressions in the absence of a naturally pumping heart.

To simulate internal cooling, a uniformly distributed heat sink, q''' , in the heart sphere model is used to represent the convective heat transfer between the heart and the blood flow. The heart core temperature for $q''' = 0.018 \text{ cal/s-cm}^3$ which corresponds to an energy removal rate of -6.63 cal/s is shown in Figure 7. The appropriate value of q''' is determined in the same way as for the brain calculations. Significant improvement is obtained with the cooled blood flow over Heart Model Case 1, EXAMPLE 5. From Figure 7, it is noted that the cooling time from 37°C to 25°C at the center of the heart under the condition of no blood flow contribution, i.e. $q''' = 0$ is 28.4 min, the result from Heart Model Case 1, EXAMPLE 5. However, the cooling time is reduced to 10 minutes for the volumetric heat sink value of 0.018 cal/s-cm^3 applied to the heart. The two cases show that the cooled blood flow is very important for cooling the heart core quickly

following cardiac arrest. This cooling by blood flow is achieved with the use of internal ice slurry cooling.

These scoping models are based on simplified spherical geometry and lumped parameter textbook classical heat conduction heat transfer model approximations. (Carslaw, H.S. and Jaeger, J.C., Conduction of Heat In Solids, Oxford University Press, 1973, pp. 233-237.)

The cooling model studies of the brain and heart regions yield numerical models that are used to develop and evaluate the various cooling approaches. The initial target is a cool-down from 37°C to 25°C in 10 minutes.

Scoping assessments of cooling rates are used to evaluate combined external and internal cooling for the lungs and heart. A first cut model of the heart cool-down rate with the lungs filled with ice slurry at 0°C at time zero and the heart separated by only a thin tissue layer (2 to 5 mm thick) from the lungs with the heart initially at 37°C has been developed. This analysis, in addition to predicting heart cooling rate, also yielded an estimate of how much ice slurry it would take to cool the heart from its initial uniform temperature of 37°C to a center temperature of 25°C.

These scoping models are based on simplified spherical geometry and lumped parameter approximations. Additional heat transfer models are developed based on finite element representations of the complex geometries, the boundary conditions, and the material property variations of the various body elements involved. The commercial code PROSTAR (pre-processor of STAR-CD Code) is used to generate the computational meshes to more accurately represent the actual geometry of head and heart and represent spatial variations in the applied boundary conditions and tissue properties.

EXAMPLE 7

In this study, the ability of a phase-change ice slurry to provide targeted cooling of the heart and brain when delivered intravenously, and through an endotracheal tube into the pulmonary space during cardiac arrest with chest compressions in a swine model of cardiac arrest was tested.

Phase-Change Ice Slurry

The slurry used for these experiments was a saline based ice slurry which consisted of 30% ice generated from a 0.9% saline solution. Ice particle size was less than 0.1 mm (measured microscopically); flowability through IV tubing was good; and the slurry did not degrade after 4 hours storage. The temperature of saline ice slurry produced was -0.3°C , a temperature that is well tolerated by biological tissue.

Animal Instrumentation

The use of swine as a model of cardiac arrest has been well described in the literature. (See, for example, Idris, A.H., Wenzel, V., Becker, L. B., Banner, M. J., Orban, D. J., Does hypoxia or hypercarbia independently affect resuscitation from cardiac arrest?, *Chest*, 108(2): 522-28 (1995); Idris, A. H., Becker, L. B., Fuerst, R. S., Wenzel, V., Rush, W. J., Melker, R. J., Orban, D. J., Effect of ventilation on resuscitation in an animal model of cardiac arrest, *Circulation*, 90(6): 3063-69 (1994); and Swindle, M. M., The use of animals in surgical research, *J Invest Surg.*, 1(1): 3-4 (1988)).

Domestic swine weighing 30-40 kg were intubated with a #7 endotracheal tube, following anesthetic induction with ketamine (20 mg/kg IM). Animals were placed in the dorsal recumbent position. Anesthesia was maintained with isoflurane inhalant gas and 100% oxygen. Vital signs were continually monitored and anesthetic levels were adjusted to maintain physiologic homeostasis and absolute absence of discomfort. Animals were ventilated with a time-cycled, pressure-controlled electronic ventilator to maintain an end-tidal CO_2 of 35-45 torr.

Normal saline solution was administered at a rate of 10 cc/kg/hr, through a 22 g intravenous catheter placed in the auricular vein. A cut down was performed in the area of the femoral triangle to allow placement of a longdwelling catheter into the femoral artery. To place needle temperature probes in the brain, a 2 cm incision was made through the skin overlying the skull. A bone drill was positioned through the skin incision, and a 4 mm hole was placed through the skull just above the orbital rim. The dura was visualized and penetrated with a needle thermistor probe inserted to the frontal lobe to a depth of 4 cm. The procedure was repeated on the other side for bilateral

temperature monitoring. Baseline temperatures were taken from all sites. During chest compressions, continuous temperature measurements were taken from the right and left brain, esophageal, and rectal probes. Immediately following termination of the experiment, heart temperature was measured via direct insertion of a needle probe into the muscle of the left ventricle.

A compression cylinder (Thumper, Michigan Instruments) was positioned over the sternum with the compression pad centered at the midsternum to provide 80 compressions per minute at a compression depth of 3-4 cm. The device is tested prior to induction of cardiac arrest to confirm the presence of an adequate arterial waveform during "thumping."

Experimental Protocol

Cardiac arrest was induced by intravenous injection of 5 cc's of saturated KCl, and confirmed by the complete absence of EKG waveform and blood pressure. Upon death, CPR was begun and slurry was administered. Ice slurry was delivered down a 5 French tube inserted into the lumen of the endotracheal tube, until slurry overflowed the endotracheal tube. The animal was simultaneously ventilated through the endotracheal tube using a 3L ventilation bag, such as an "Ambu" bag and ventilations were performed at a rate of one ventilation per 5 compressions. At approximately 2-minute intervals, the previously instilled ice slurry was removed and replaced with approximately 100-150 cc of fresh slurry. In the experiment adding ice slurry to the venous system, approximately 1500 cc ice slurry was additionally administered via the femoral venous line. CPR and slurry administration were continued until the brain temperature decreased from baseline (approximately 38°C) to approximately 30°C. A thoracotomy was performed and three temperatures were taken under direct visualization from the anterior ventricular wall at a depth of about 0.5-1.0 cm.

Data analysis

Simple descriptive statistics are used for temperature data. Temperature was recorded each minute for 30-40 minutes and data points were collected for each site per

animal. Two-tailed t-tests were performed as tests of significance, with $p < 0.05$ considered to be significant.

RESULTS

Pulmonary Cooling Only

The results are presented in Table 1. Over the 40 minutes of cardiac arrest with chest compressions and pulmonary cooling, rectal temperature decreased by 1.1°C , while brain temperature decreased by 6.3°C , and heart temperature by 14°C . More frequent instillation of ice slurry produced more rapid cooling with a maximal cooling rate sustained over 10 minutes of -2.8°C (per 10 min). An additional temperature probe in the esophagus showed similar or cooler temperatures to those in the heart (data not shown).

EXAMPLE 8

Combined Pulmonary And Intravenous Slurry Administration

An experiment was performed with pulmonary cooling as above, but in addition, there was direct injection of ice slurry into the femoral venous line. Approximately 1500 cc of ice slurry was injected over 30 minutes via a catheter. As seen in Table 1, cooling rates with additional venous ice slurry appear faster than with pulmonary cooling alone. While rectal temperature decreased by only 1.3°C over the 30 minute experiment, brain temperature decreased by 8.6°C , and heart temperature decreased by 16°C . Over the best 10 minute cooling period the brain temperature decreased by 5.2°C . A detailed temperature chart for the experiment is seen in Table 1.

Data from a single experiment with combined intravenous and pulmonary cooling during cardiac arrest with chest compressions are shown in Table 2 and Figure 8. Data from a single experiment over time shows heart, brain (average of right and left hemispheres), and rectal temperature over the initial twenty minutes of cooling and cardiac arrest. Note that time zero (0) represents the moment of cardiac arrest, and the heart cooling is averaged (hence, the straight line estimate) over the experiment as it was measured after termination, not continuously.

Table 1

Pulmonary cooling only

<u>Site</u>	<u>Average Cooling</u>	<u>Cooling Rate per Minute</u>	<u>Animals</u>
Rectal temperature	-1.1 °C over 40 min	-0.03 ± 0.006 (SE) °C/min	(n=2)
Brain hemisphere	-6.3 °C over 40 min	-0.16 ± 0.02° C/min *	(n=4)
Heart temperature	-14 °C over 40 min	-0.35 ± 0.07 °C/min *	(n=2)
Best 10 min brain cooling	-2.8 °C over 10 min	-0.28 ± 0.02 °C/min	(n=4)

Pulmonary cooling combined with femoral vein ice slurry

<u>Site</u>	<u>Average Cooling</u>	<u>Cooling Rate per Minute</u>	<u>Animals</u>
Rectal temperature	-1.3 °C over 30 min	-0.03 ± 0.007 °C/min	(n=1)
Brain hemisphere	-8.6 °C over 30 min	-0.29 ± 0.004 °C/min *	(n=2)
Heart temperature	-16 °C over 30 min	-0.53 ± 0.009 °C/min *	(n=1)
Best 10 min brain cooling	-5.2 °C over 10 min	-0.52 ± 0.004 °C/min	(n=2)

* Brain and heart are significantly different from rectal cooling rate (p<0.005)

Table 2

Combined intravenous and pulmonary cooling during cardiac arrest with chest compressions

<u>Site</u>	<u>Cooling Rate per Minute</u>
Rectal temperature	-0.04 °C/min
Brain hemisphere	-0.47 °C/min
Heart temperature	-0.61 °C/min

Hypothermia was rapidly inducing in a swine model of cardiac arrest using a phase-change ice slurry administered into the pulmonary space and via intravenous catheter. This method rapidly and significantly lowered the temperature of the brain and the heart in these animals during simultaneous chest compressions. Interestingly, the rectal temperature did not appreciably change, consistent with the notion that the technique specifically targeted cooling to the brain and heart. These results are unique and surprising in several respects. First, there are no prior studies, of which the inventors are aware, that document a medical use for internal phase-change slurries for cooling. Second, this is believed to be the first study to identify the lung surface area as a practical system for heat exchange to rapidly cool the brain and heart during CPR. The cooling rates were 10-20 times greater than any other methods available to paramedics in an out-of-hospital setting.

Obviously, numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. These teachings serve as examples, and are not to be understood as limiting the scope of the present invention. It is therefore to be understood that the invention may be practiced otherwise than as specifically described herein.

CLAIMS

We claim:

1. A method of treating a patient comprising:
administering to the patient a phase-change particulate slurry internally; and
continuing to administer the slurry until a state of hypothermia is induced in the patient.
2. A method of treating a patient comprising:
administering to the patient a phase-change particulate ice slurry internally; and
continuing to administer the slurry until a state of hypothermia is induced in the patient.
3. The method of claim 2 wherein the phase-change particulate ice slurry further comprises a sodium chloride solution.
4. The method of claim 3 wherein the sodium chloride solution further comprises a concentration of sodium chloride between about 0.5% to 3.0%.
5. The method of claim 2 further comprising administering the phase-change particulate slurry to the patient subcutaneously.
6. The method of claim 5 further comprising administering the phase-change particulate slurry into the pericarotid region of the soft tissue of the neck of the patient.
7. The method of claim 2 further comprising administering the phase-change particulate slurry to the patient intravascularly.
8. The method of claim 7 further comprising administering the phase-change particulate slurry into the aorta of the patient.
9. The method of claim 2 further comprising administering the phase-change particulate slurry to the patient intraperitoneally.
10. The method of claim 2 further comprising administering the phase-change particulate slurry into the gastrointestinal tract of the patient.
11. The method of claim 2 wherein the phase-change particulate slurry further comprises a perfluorocarbon liquid.

12. The method of claim 11 further comprising administering the perfluorocarbon phase-change particulate ice slurry into the lungs of the patient.
13. A phase-change particulate ice slurry for inducing hypothermia in a patient comprising a saline solution and ice particles, the saline concentration being in a range between about 0.5% to 3.0%.
14. The phase-change particulate slurry of claim 13 wherein the saline solution is sodium chloride.
15. The phase-change particulate slurry of claim 14 wherein the percentage of ice particles in the slurry is between about 5% and 40%.
16. The phase-change particulate slurry of claim 14 further comprising a perfluorocarbon solution.
17. An apparatus for inducing hypothermia in a patient comprising:
 - (a) a liquid vessel containing a phase-change particulate slurry;
 - (b) means connected to the liquid vessel for delivering the phase-change particulate slurry internally to the patient;
 - (c) means for continuously administering the phase-change particulate slurry from the liquid vessel to the patient until a state of hypothermia is induced in the patient.
18. The apparatus of claim 17 wherein the phase-change particulate slurry further comprises a saline solution and ice particles, the saline concentration being in a range between about 0.5% to 3.0%.
19. The apparatus of claim 18 wherein the saline solution is sodium chloride.
20. The apparatus of claim 18 wherein the percentage of ice particles in the phase-change particulate slurry is between about 5% and 40%.
21. The apparatus of claim 17 wherein the phase-change particulate slurry further comprises a perfluorocarbon solution.
22. The apparatus of claim 17 further comprising means for cooling the liquid vessel.
23. The apparatus of claim 17 further comprising means for mixing contents within the liquid vessel.

24. An apparatus for inducing hypothermia in a patient comprising:
- (a) a liquid vessel containing a phase-change particulate slurry;
 - (b) means connected to the liquid vessel for delivering the phase-change particulate slurry internally to the patient, whereby the phase-change particulate slurry is delivered from the liquid vessel to the patient until a state of hypothermia is induced in the patient.
25. The apparatus of claim 24 further comprising means for cooling the liquid vessel.
26. The apparatus of claim 24 further comprising means for mixing contents within the liquid vessel.
27. An apparatus for administering a phase-change particulate slurry to a patient comprising:
- (a) a liquid vessel containing a phase-change particulate slurry;
 - (b) a delivery device including a flexible, tubular member connected to the liquid vessel for delivering the phase-change particulate slurry internally to the patient, the flexible, tubular member having a first end and a second end, the first end insertable inside a patient, and the second end connected to the liquid vessel and in fluid communication with the liquid vessel, whereby the phase-change particulate slurry is delivered from the liquid vessel through the flexible, tubular member and into the patient until a state of hypothermia is induced in the patient.
28. The apparatus of claim 27 wherein the flexible tubular member is adapted to be inserted into the gastrointestinal tract of the patient.
29. The apparatus of claim 27 wherein the flexible tubular member is adapted to be inserted into the trachea of the patient.
30. The apparatus of claim 27 wherein the flexible tubular member is adapted to be inserted into the patient intravascularly.
31. The apparatus of claim 27 wherein the flexible tubular member is adapted to be inserted into the patient subcutaneously.

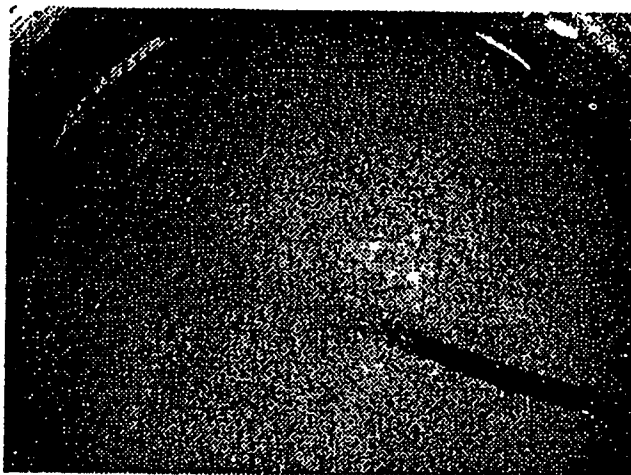


Figure 1

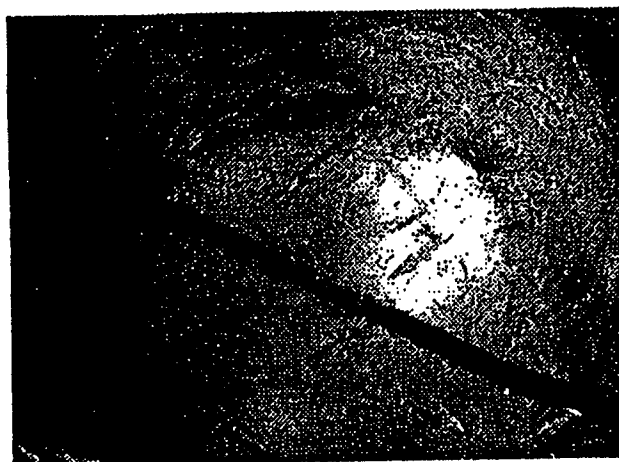


Figure 2



Figure 3a



Figure 3b

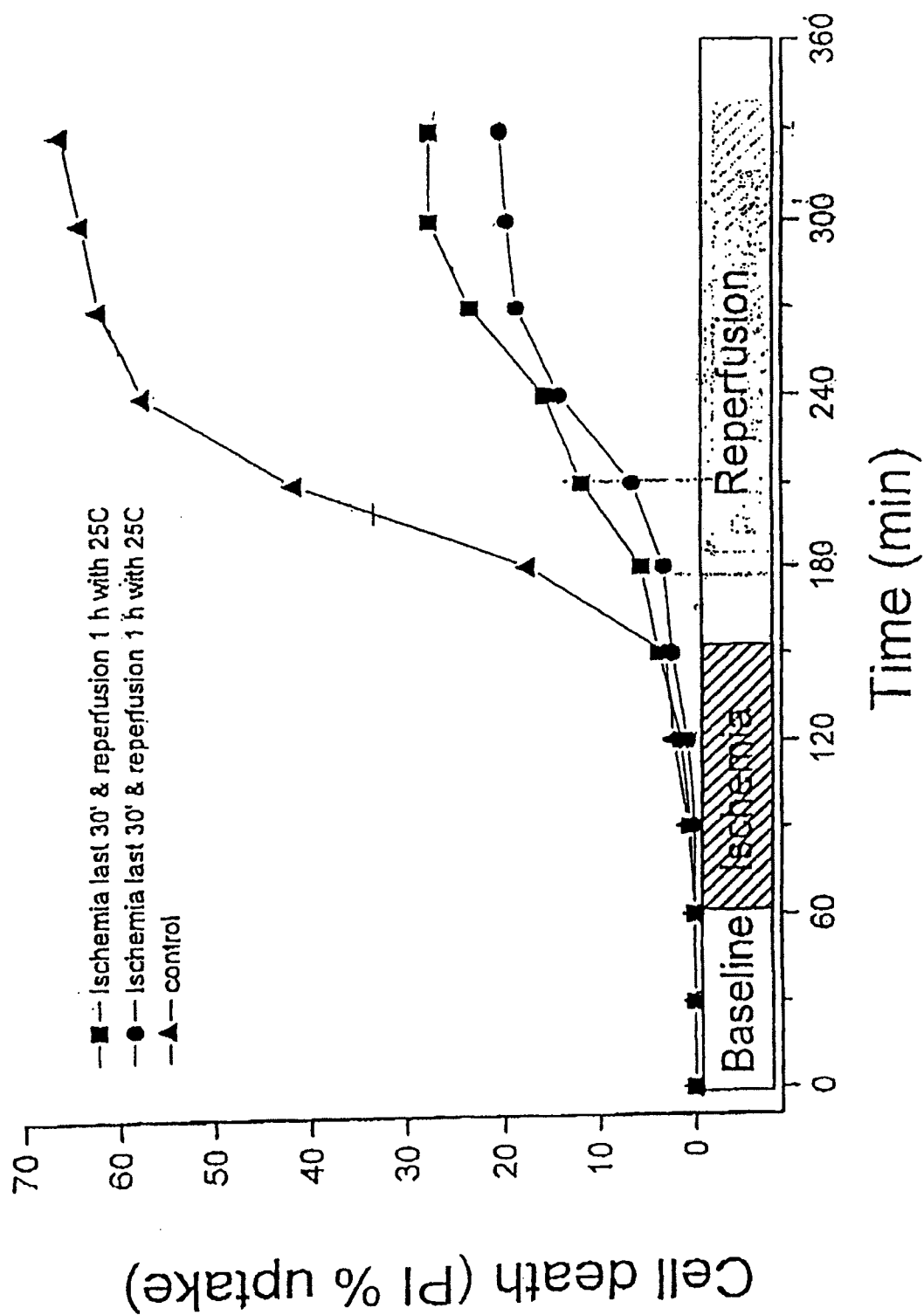


Figure 4

5 / 8

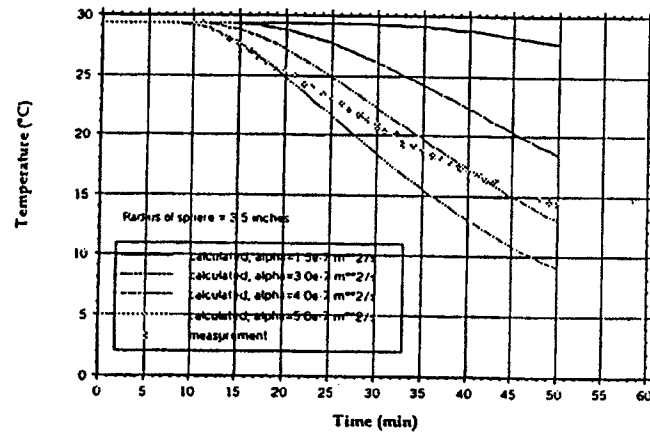


Figure 5

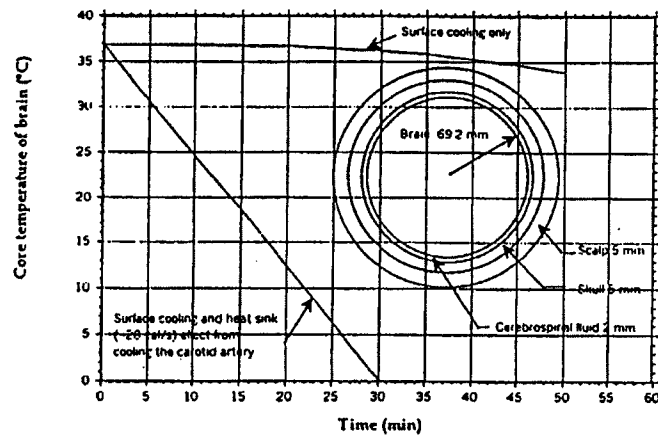


Figure 6

7 / 8

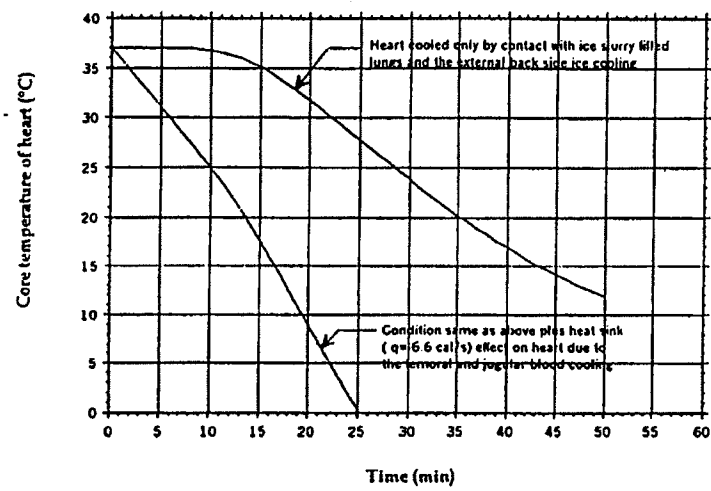


Figure 7

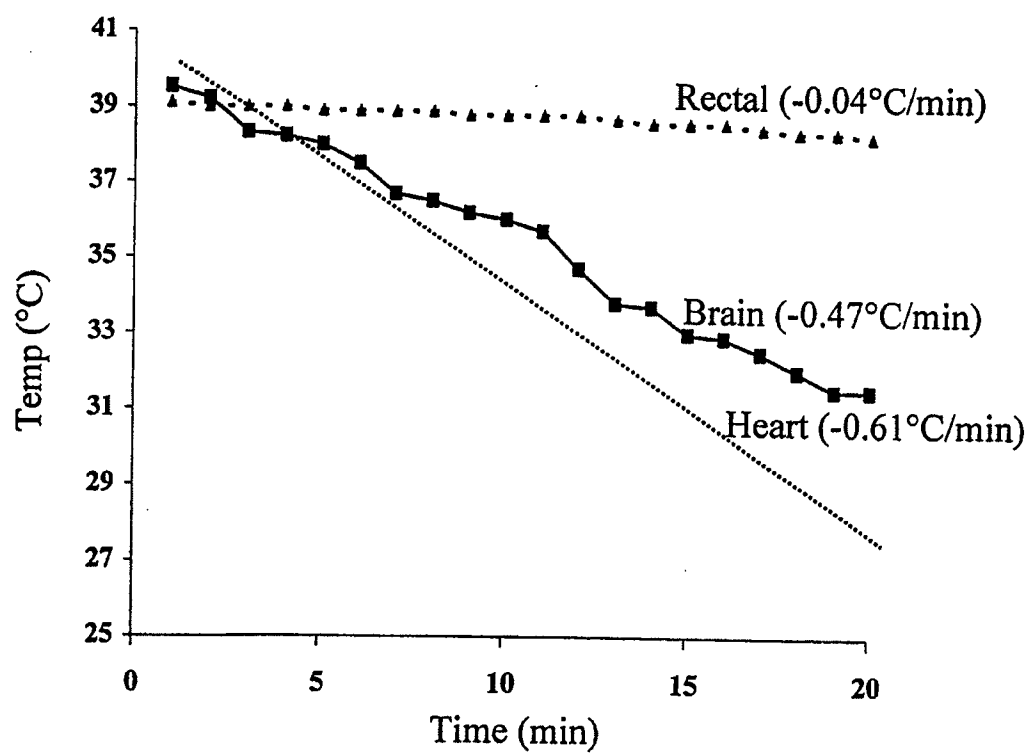


Figure 8